



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 mai 2021

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.

1. RETSEVMO – Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons deux experts.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, nous n'avons pas de déport. Concernant nos experts, Madame Marec-Berard n'a pas de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts. Concernant Monsieur Hadoux, malgré un lien avec le laboratoire il est auditionné dans le cadre de la dérogation prévue par la charte de l'expertise sanitaire compte tenu de la rareté de la maladie et de ses compétences particulières.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Nous aurons aussi un rapport d'association de patients. Nous les faisons entrer.

(Perrine Marec-Berard et Julien Hadoux rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Perrine, bonjour Monsieur Hadoux. Merci de nous consacrer un peu de temps pour l'évaluation de RETSEVMO. Nous allons entendre pas mal de monde, vu que plusieurs pathologies sont concernées. Nous allons commencer par écouter notre chef de projet, puis vous deux en tant qu'experts externes. Ensuite, nous aurons trois experts internes, le Professeur Dufour, le Professeur Gueyffier et le Docteur Kouzan. Nous avons ensuite un rapport écrit d'une association de patients. Tout d'abord, je donne la parole au chef de projet.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. Je vais vous partager un diaporama.

Il s'agit de la demande d'inscription de RETSEVMO, selpercatinib sous forme de gélules, sur les deux listes, le premier ITK ciblant spécifiquement les altérations RET. Ces altérations sont des fusions ou mutations. Elles sont retrouvées dans environ 1 % à 2 % des cancers bronchiques non à petites cellules, 10 % à 20 % des cancers papillaires de la thyroïde et 60 % à 100 % des cancers médullaires de la thyroïde selon la forme, sporadique ou héréditaire.

RETSEVMO est indiqué dans trois indications distinctes, en deuxième ligne et plus de traitement :

- le cancer de la thyroïde, hors histologie médullaire avancée, avec fusion RET chez les adultes qui nécessitent un traitement systémique après traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib ;
- le cancer médullaire de la thyroïde avancé avec une mutation du gène RET, adultes et adolescents à partir de 12 ans qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib ;
- le cancer bronchique non à petites cellules avancé avec fusion RET chez les adultes qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par une chimiothérapie et/ou immunothérapie.

Le produit est disponible depuis novembre 2019 sous ATU nominative, et la demande repose sur des données d'une étude de phase 1-2 non comparative, l'étude LIBRETTO-001.

Le laboratoire ne revendique le remboursement que dans le cancer médullaire de la thyroïde et le cancer bronchique non à petites cellules. Il ne sollicite pas le remboursement dans le cancer de la thyroïde autre que médullaire, et demande un SMR important dans les deux indications, avec une ASMR III dans le cancer médullaire de la thyroïde et une ASMR IV dans le cancer bronchique non à petites cellules. Il ne demande pas d'ISP.

Dans les indications sollicitées au remboursement de RETSEVMO, en deuxième ligne et plus il n'y a actuellement aucun traitement spécifique de l'altération RET avec une AMM. Dans le cancer médullaire de la thyroïde, les comparateurs cliniquement pertinents en fonction de la ligne de traitement sont des alternatives hors AMM discutées en RCP ou centres réseau.

En deuxième ligne, il s'agit de l'ITK qui n'a pas été précédemment utilisé, vandetanib ou cabozantinib, d'autres inhibiteurs multikinases ou la chimiothérapie. En troisième ligne et plus, ce sont les mêmes alternatives hors AMM, IMK et chimiothérapie.

Dans le cancer bronchique non à petites cellules, avant l'arrivée de selipercatinib ou du pralsetinib, molécules disponibles toutes deux sous ATU nominative et qui ciblent spécifiquement l'altération RET, les comparateurs sont les traitements non spécifiques de l'altération RET, utilisés en deuxième ligne et plus, dans le cancer bronchique avancé ou métastatique non à petites cellules dont la tumeur n'a pas d'altération moléculaire ciblable avec une thérapie ciblée validée. Il s'agit donc de la chimiothérapie et/ou de l'immunothérapie.

L'essai LIBRETTO est un essai en cours d'inclusion qui a compris 6 cohortes, avec des patients atteints de différentes tumeurs solides. Les patients étaient prétraités ou naïfs, avec différentes altérations du RET, fusion ou mutation. Dans le cancer de la thyroïde hors médullaire avec fusion RET, indication non sollicitée au remboursement, seulement 19 patients étaient évaluable. Il s'agissait essentiellement de cancers de la thyroïde papillaires, et le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant a été de 15 sur 19 patients. Il n'y a pas d'étude de phase 3 en cours dans cette indication.

Dans le cancer médullaire de la thyroïde avec mutation RET, l'indication est à la fois chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. Les données sont issues de la cohorte 3 de LIBRETTO, avec 55 patients dans l'analyse principale, qui correspondent aux 55 premiers patients atteints, et 124 patients dans l'analyse IAS, qui correspond à l'ensemble des patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde. L'âge médian était de 57 ans. Un patient avait moins de 18 ans, il avait 17 ans. La moyenne des lignes antérieures était de 2.

Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant, qui était le critère de jugement principal, a été de 69,1 % dans l'analyse PAS et de 67,7 % dans l'analyse IAS. Il y a une étude de phase 3 en cours en première ligne de traitement versus cabozantinib ou vandetanib.

Dans le cancer bronchique non à petites cellules avec fusion RET, donc indication chez l'adulte, les données sont issues de la cohorte 1 de l'étude LIBRETTO. Il y avait 105 patients dans l'analyse PAS, 184 dans l'analyse IAS. L'âge médian des patients était de 61 ans. Plus des deux tiers étaient non-fumeurs. Environ 98 % étaient ECOG 0-1. Il s'agissait presque exclusivement de cancers épidermoïdes.

La moyenne des lignes antérieures était de 3, et tous les patients avaient reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de sels de platine. Le taux de réponse objective selon le CRI était de 63,8 % dans l'analyse PAS et de 56,5 % dans l'analyse IAS.

Il y a également une étude de phase 3 en cours en première ligne de traitement versus sels de platine + pémétréxed, et un autre bras versus pembrolizumab, donc immunothérapie + sels de platine + pémétréxed.

Cinq experts ont été sollicités, et il y a une contribution de patients sur ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons commencer par la thyroïde. Je donne la parole à Monsieur Hadoux.

Julien Hadoux.- Bonjour à tous. Je n'ai pas forcément l'habitude de ce genre de commission. J'avais prévu quelques petites diapositives pour reparler de l'essai et le remettre en contexte par rapport aux options que nous avons en deuxième ligne.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il n'y a pas de souci, si vous pouvez les partager c'est parfait.

Julien Hadoux.- Vous m'avez demandé de travailler sur l'indication de la deuxième ligne, qui est l'AMM. Pour resituer un peu la prise en charge des patients qui ont un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, je vous ai remis un peu un algorithme adapté des recommandations européennes et américaines auxquelles on se réfère. Pour la prise en charge des patients, on évalue à la fois l'importance de leur masse tumorale, l'importance des symptômes locaux et des symptômes de sécrétion, parce que les patients qui ont un carcinome médullaire de la thyroïde ont une sécrétion de calcitonine qui peut occasionner principalement de la diarrhée, ce qui peut vraiment altérer de manière importante la qualité de vie. Les symptômes locaux, c'est ceux des métastases qui peuvent être à risque de douleurs, de fractures ou d'événements à risque.

Par ailleurs, on évalue la mutation RET. On recherche de manière systématique la mutation RET devant tout carcinome médullaire de la thyroïde au niveau germlinal. C'est ce que l'on fait dès le diagnostic, et au niveau somatique c'est plutôt recommandé au stade métastatique, si l'on s'oriente vers un traitement systémique pour connaître le statut RET. Le pourcentage de mutations RET au stade métastatique est probablement un peu plus élevé que sur les séries qui ont été publiées de CMT localisées. On évalue que l'on a 70 %, peut-être 80 % des patients qui vont avoir une mutation RET somatique en cas de malade métastatique. Voilà pour le bilan initial.

Comme vous le voyez sur la diapositive, il y a un certain nombre de patients qui, bien qu'ils aient une maladie métastatique, ne vont pas avoir de traitement. Ce sont des patients qui vont avoir une faible masse tumorale, qui n'auront pas de symptômes et qui ont une maladie non progressive. Pour cela, on s'aide d'imageries que l'on répète tous les 4 à 6 mois, et on s'aide également du taux de doublement de la calcitonine. On a des patients dont la calcitonine va doubler sur plus de 2 ans, voire 5 ans, voire 10 ans. On a donc des patients qui ont une maladie métastatique, qui vont être suivis pendant 10 ans sans quasiment aucun traitement. Tout cela pour dire que l'on ne traite pas tous les patients métastatiques avec des traitements systémiques.

Nous avons aussi un certain nombre d'options locorégionales. C'est-à-dire que si des patients ont des localisations métastatiques opérables ou traitables avec des techniques de radiologie interventionnelle ou de radiothérapie, en particulier en cas de maladie oligométastatique, c'est-à-dire avec un faible nombre de métastases, on va plutôt favoriser les traitements locorégionaux. Là encore, ce seront des situations où l'on ne proposera pas de traitement systémique.

Ce qui va nous amener à proposer un traitement systémique, ce sont des patients qui ont une maladie progressive, la plupart du temps moins de 1 an, qui ont une masse tumorale importante et/ou des symptômes généraux. Il y a en particulier la diarrhée, qui peut être un symptôme qui peut amener à donner un traitement systémique, parce qu'elle est parfois très invalidante. Ce sont des patients qui vont avoir 12 diarrhées par jour, qui ne peuvent plus se déplacer nulle part sans vérifier qu'il y ait des toilettes pas loin d'eux. C'est cette sous-population de patients qui va recevoir un traitement systémique.

Actuellement, en France, le seul médicament remboursé est le vandétanib. C'est la première ligne standard qui est utilisée en France. Le cabozantinib n'est pas ou quasiment pas donné hors AMM en première ligne. Nous avons actuellement la phase 3 de LIBRETTO, qui compare le vandétanib au selpercatinib. On favorise l'inclusion des patients dans cet essai actuellement. Ce sont donc les deux grandes options. La troisième option est l'étude de phase 1 du BOS172738, qui est un autre inhibiteur de RET.

Ce sont des indications qui sont discutées en RCP régionales ou en RCP nationales au niveau du réseau TUTHYREF. Comme vous le savez, c'est le réseau de prise en charge des cancers réfractaires. Après ce traitement de première ligne vient l'option de deuxième ligne. C'est là que l'on est dans le cadre de l'AMM qui est étudiée aujourd'hui, où nous souhaiterions la possibilité de passer à un inhibiteur de RET, pour lequel actuellement nous n'avons pas d'essai clinique de deuxième ligne.

Pour revenir un peu sur la représentativité de la population à l'étude, ce que nous pouvons noter dans l'étude LIBRETTO-001, c'est que nous avions des patients qui étaient plutôt en bon état général. Nous avons 7 % des patients qui étaient OMS 2. Je pense que dans la population générale de patients traités en vie réelle, nous aurons probablement un peu plus de patients PS 2. On avait des patients qui avaient un taux de calcitonine élevé. Cela veut dire qu'ils avaient une masse tumorale importante. Ce ne sont pas des patients qui ont été traités de manière très précoce ou avec une masse tumorale faible. Il y avait un temps au diagnostic de métastases de 70 mois, soient 6 ans. Cela veut dire que les patients n'ont pas été traités tout de suite au diagnostic de métastases, qu'il y a eu toute une période d'observation, et que l'on est donc dans un contexte qui ressemble beaucoup à la prise en charge que nous avons habituellement.

Dans la sous-partie prétraitée, ils avaient tous eu du vandétanib ou du cabozantinib, ce qui correspond exactement à la pratique clinique. Ce que l'on note dans les critères d'inclusion, c'est qu'il n'y avait pas de progression RECIST qui était demandée. Habituellement, dans les essais d'inhibiteurs de tyrosine kinase pour les carcinomes médullaires de la thyroïde, un des critères d'inclusion est que la maladie soit progressive sur 12 à 14 mois. C'est d'ailleurs le cas dans l'étude de phase 3 actuelle du selpercatinib. C'est une information que nous n'avons pas dans l'essai LIBRETTO.

J'ai noté que l'on avait la possibilité d'inclure les patients s'ils étaient intolérants au vandétanib et au cabozantinib. Cette particularité a disparu du libellé de l'AMM. Je ne sais pas si c'est encore quelque chose qu'il est possible de discuter, mais c'est vrai qu'il y a des patients qui vont avoir des contre-indications, par exemple cardiovasculaires, à ces traitements antiangiogéniques, le vandétanib et le cabozantinib, et il pourrait être intéressant de pouvoir leur proposer ce traitement.

Je vous ai fait un petit tableau récapitulatif des alternatives que l'on aurait en deuxième ligne hors AMM, et ce sont en tout cas les données principalement de phase 2, à part la phase 3 du cabozantinib. C'était principalement des patients en première ligne, et ce sont majoritairement des phases 2. Vous voyez le nombre de patients qui étaient inclus dans ces études, et mis à part l'étude du cabozantinib, ce sont toujours de petites études. Ce sont tous des inhibiteurs de tyrosine kinase qui ont une activité anti-RET, mais également anti-VEGF, donc avec des effets secondaires cardiovasculaires. En termes d'efficacité, nous avons des taux de réponse qui vont de 10 % à 50 % pour le sunitinib, sur 6 patients, donc je pense qu'il faut quand même être prudent. Nous avons un taux de réponse, dans la phase 1-2, au moins équivalent voire supérieur à la plupart des études.

En termes de survies sans progression médianes, vous voyez ci-dessous les survies sans progression médianes des différentes études. Nous n'avons pas encore la survie sans progression médiane parce qu'elle n'est pas encore suffisamment mature dans l'essai de phase 1, mais nous sommes à 72 % à 1 an, donc c'est clairement parmi les meilleures survies sans progression.

Dans la plupart des études, les patients étaient progressifs avant l'inclusion. Là, dans l'essai selpercatinib, nous n'avons pas cette information. Tout ce qui est noté dans les critères d'inclusion, c'est que les patients devaient avoir une indication de traitement systémique, donc il y avait probablement des patients progressifs mais ce n'était pas forcément systématique.

Bien sûr, nous ne pouvons pas faire de comparaison statistique, mais si nous comparons en termes de résultats d'efficacité, c'est parmi les meilleurs résultats d'efficacité que l'on ait dans les différentes études des différentes alternatives.

Pour ce qui est de la tolérance, j'ai focalisé surtout sur les deux traitements qui seraient l'alternative en deuxième ligne, donc le cabozantinib, que l'on donnerait hors AMM, ou le lenvatinib, que l'on donnerait hors AMM. Ce sont les données de tolérance issues des données de phase 2 du cabozantinib et de l'essai de phase 2 du lenvatinib. Ce sont les principaux effets secondaires. En blanc, ce sont les effets secondaires pour lesquels le pourcentage est beaucoup plus élevé dans les alternatives que sont cabozantinib et lenvatinib, et en gris ce sont les effets secondaires un peu plus fréquents avec le selpercatinib. Il y a en particulier, la cytolyse hépatique, à laquelle on n'est pas forcément totalement habitué. J'ai vu que dans la RCP du selpercatinib, c'est mentionné dès le début de la RCP. Il faudra quand même que l'on alerte les cliniciens.

On est un peu étonné du taux d'hypertension, parce qu'on pensait que c'était un inhibiteur de RET très spécifique, et nous avons quand même 36 % d'hypertensions. Habituellement, l'hypertension est un effet secondaire que l'on relie à l'activité anti-VEGF. C'est une chose à laquelle il va falloir prêter attention. On sait le gérer sans problème chez nos patients, mais il

faudra alerter aussi les cliniciens. De même, la progression du QTc est un effet secondaire que l'on connaît avec le vandétanib et que l'on retrouve ici avec le selpercatinib.

Par contre, si nous regardons les effets secondaires qui peuvent aussi altérer beaucoup la qualité de vie, l'asthénie, la perte de poids, l'anorexie, les diarrhées, nous voyons qu'à la fois en termes de pourcentage tous grades et des effets secondaires de grade élevé, nous avons beaucoup moins d'effets secondaires avec le selpercatinib, et c'est ce que nous avons plutôt vu en pratique clinique. Vous voyez ici les pertes de poids, à 7 %, comparées ici à quasiment 50 % sous inhibiteur multikinase.

Nous avons donc globalement un profil de tolérance qui est meilleur, avec quelques éléments à surveiller, qui sont d'ailleurs rappelés dès la page 4 de la RCP, donc je pense que c'est tout à fait adapté. Si nous faisons un peu le résumé, nous n'avons aucune AMM en deuxième ligne dans le CMT muté RET actuellement. Nous ne pouvons pas vraiment faire de comparaison avec les éventuelles alternatives puisqu'il n'y a pas eu de randomisation dans cette étude. Ce que nous pouvons dire quand même, si nous le comparons un peu aux différents résultats, c'est que nous avons le taux de réponse le plus élevé parmi les études disponibles, probablement une survie sans progression médiane très intéressante également, un profil de tolérance qui semble meilleur, avec toutefois quatre effets secondaires à surveiller, pour lesquels il faudra réalerter les cliniciens parce qu'on nous a toujours présenté le selpercatinib comme étant une molécule très sélective et peu toxique. Il faudra éventuellement faire un rappel, mais c'est rappelé dans les RCP.

Ce qui n'est pas très bien décrit dans l'étude mais qui est quand même très important, c'est l'effet symptomatique important induit par ce traitement. Nous avons eu la possibilité de l'obtenir en ATU très précoce il y a deux ans, quand cela a été ouvert, chez des patients qui avaient épuisé toutes les lignes thérapeutiques. Nous parlons là de patients en huitième ligne thérapeutique qui étaient au plus mal et qui se sont relevés, qui sont retournés au travail sous traitement par selpercatinib. Quand nous regardons les données transmises par le laboratoire en termes de qualité de vie, ce n'est pas si évident que cela, mais nous avons eu des effets vraiment spectaculaires de patients qui ont repris une vie normale grâce à ce traitement, et je pense que c'est quelque chose d'important à noter.

En termes de population cible, je suis assez d'accord avec ce qui avait été noté par le laboratoire dans ce qui vous a été transmis. Ce que je peux vous donner comme information, c'est que dans notre base de données du réseau ENDOCAN-TUTHYREF, nous avons 51 patients qui sont enregistrés, traités par pralsetinib ou selpercatinib sur 24 mois environ. Dans le selpercatinib, nous avons 34 ATU et 7 patients inclus actuellement dans la phase 3, donc je pense que nous devons être à une population cible de 30 à 60 patients par an en France. Si vous avez des questions, je suis à votre disposition.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien. Si cela ne vous ennuie pas, nous regrouperons les questions après. Je donne la parole à Perrine Marec-Berard, qui est pédiatre.

Perrine Marec-Berard. - Bonjour. Je vais être un peu plus brève et sans diapositive, parce que la partie de la vision pédiatrique de ce rapport d'expertise est malheureusement assez restreinte dans les données disponibles. Je ne reviens pas sur ce qui a été dit sur cette maladie en termes d'incidence et sur l'effet de ce traitement.

Pour ce qui est de la partie pédiatrique et de l'incidence pédiatrique des cancers médullaires de la thyroïde, les incidences sont extrêmement faibles. Nous sommes sur 5 % à 10 % des cancers thyroïdiens pédiatriques qui déjà de base sont extrêmement rares, puisqu'on estime à 4 à 10 par million d'habitants cette forme de cancer de l'enfant. Pour ce qui est des cancers médullaires de la thyroïde, et a fortiori les formes sévères dont on parle et qui font l'objet de la demande actuelle, nous estimons que l'incidence concernera globalement...

Pierre Cochat, le Président.- Je ne t'entends plus, Perrine. La connexion n'est peut-être pas très bonne. Elle est déconnectée. Je propose que nous passions la parole à l'association.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je représente donc les usagers du système de santé. Je vais vous parler du recueil de l'expérience patient de l'association Vivre sans Thyroïde, basée en Haute-Garonne. Elle est non agréée. Elle n'a pas de lien d'intérêt. S'agissant de la méthodologie, elle a fait un appel à témoins sur son forum et recueilli la participation de 8 patients qui ont eu accès à ce traitement. Sur le vécu de la maladie, on revient sur les symptômes qui ont été décrits par la personne précédente, notamment les diarrhées, qui sont provoquées par le taux élevé de calcitonine, et le repérage du fait que ce traitement fait rapidement baisser le taux de calcitonine et améliore les diarrhées. Il permet de nouveau des nuits sans interruption, la reprise de poids et la reprise d'une vie sociale.

La plupart des patients ont reçu d'autres traitements inhibiteurs avant, qui ont été décrits précédemment. Ils ont relevé comme effets secondaires des problèmes cutanés et des idées noires. Avec le traitement que l'on étudie, ils ont pu reprendre certaines activités, du jardinage, du sport et même du travail à mi-temps pour certains. Ils ont l'impression d'avoir retrouvé une vie quasiment normale.

L'entourage a peur pour la vie des personnes concernées. Il y a des atteintes physiques, ils ont du mal avec la fatigue du proche qui est malade. Il y a des troubles de l'humeur, et le problème des diarrhées dans cette maladie qui sont vraiment rédhibitoires à toute vie sociale et familiale.

Aujourd'hui, les témoignages qui ont été reçus ont eu une nette amélioration sur les problèmes invalidants liés à la maladie. En conclusion, vu l'amélioration souvent assez spectaculaire rapportée pour ce traitement, les quelques effets indésirables, généralement modérés, sont bien acceptés par les patients. Le médicament répond au besoin et aux atteintes des patients. Chez les patients interviewés, il a permis de ralentir ou de stopper l'évolution de la maladie, chose que certains, après un ou plusieurs essais avec d'autres molécules aux effets indésirables parfois importants, n'espéraient plus. On n'a pas encore assez de recul. Le plus ancien des patients interviewés a commencé le traitement en juin 2018 et continue à le prendre. Concernant l'efficacité dans le temps, ils ne peuvent donc pas statuer, mais apparemment ils sont très positifs par rapport à l'amélioration de la vie tout court de ces patients qui étaient interdits de vie sociale et avec des problèmes familiaux importants. J'en ai terminé.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup. C'est sûr que l'élément de la diarrhée semble vraiment majeur. Perrine, nous t'avons retrouvée.

Perrine Marec-Berard.- Je ne sais pas ce qu'il s'est passé. Je vais essayer d'être encore plus synthétique. Je ne sais pas jusqu'où vous m'aviez entendue, mais globalement j'ai parlé de l'incidence de la problématique du CMT chez l'enfant, qui était extrêmement faible, et qui justifiait très peu d'indications. Il y a une pauvreté de la littérature qui ne permet vraiment pas d'avoir des conclusions solides et de raisonner de la façon dont vous le faites. Finalement, la question qui était réellement posée sur le versant pédiatrique était de savoir si les données d'adultes étaient extrapolables à cette population, en sachant que les données de survie du CMT, en particulier ceux nécessitant des traitements systémiques chez l'enfant, sont très parcellaires dans la littérature, avec une publication dans laquelle il y a 17 cas de CMT traités par TKI, et dans laquelle les données de survie sont finalement avec des PFS médianes de 6,7 ans, des survies globales à 88 %.

Nous sommes donc sur des pathologies qui dans la plupart des cas sont de bon pronostic, sauf dans ces formes réfractaires qui nécessitent une deuxième ligne de traitement. Dans cette situation, la survie est dramatiquement dégradée. Il y a un essai de phase 1 avec le cabozantinib dans ces indications, dans lequel 5 carcinomes médullaires de la thyroïde sont rapportés, où l'on voit bien que dès que l'on a besoin d'une deuxième ligne, le pronostic de ces formes réfractaires ou métastatiques est extrêmement péjoratif.

Quand on s'intéresse aux données qui ont été transmises par le laboratoire, et en particulier à l'essai LIBRETTO, il y a un seul patient de moins de 18 ans, donc il est hors de question de faire des conclusions sur cette population pédiatrique. La vraie question est de savoir si l'on peut extrapoler les data disponibles chez l'enfant et en particulier chez les plus de 12 ans. Là-dessus, il y a quand même des arguments forts avec beaucoup d'exemples et de réflexions sur ces dernières années, sur le fait qu'il n'y a pas d'obstacle à faire des extrapolations des résultats des phases 1-2 de ces essais quand on parle de la population adolescente et de jeunes adultes, et nous pouvons considérer que 12 ans est l'âge cut-off. La plateforme ACCELERATE et l'ESMO ont fait beaucoup de lobbying là-dessus dernièrement pour essayer de rendre possible l'inclusion systématique des moins de 18 ans, et en particulier 12 ans a été l'âge accepté pour pouvoir extrapoler.

À la question de savoir si l'on peut extrapoler les data dans cette population, que ce soit en termes d'efficacité ou de toxicité, probablement. Dans la mesure où la question posée était limitée à l'enfant de plus de 12 ans, cela paraît assez simple de répondre que oui, et c'est en phase avec les recommandations de l'ESMO et avec le FAIR, qui est ce groupe ACCELERATE qui a travaillé sur cette problématique.

Compte tenu de la rareté de cette pathologie et des données dont nous disposons et que vous avez évoquées sur la population adulte, avec manifestement une tolérance acceptable, on peut considérer que l'utilité est très probable, en particulier dans ces formes rarissimes dans cancer médullaire de la thyroïde, et dans les formes associées à des NEM, puisque c'est notre problématique pédiatrique le plus souvent. Il y a toutefois quelques éléments d'incertitude sur le timing de l'indication et sur les effets secondaires à long terme, mais l'efficacité rapportée par les données pédiatriques justifie tout à fait d'être favorable à l'utilisation de ce traitement dans ces formes rarissimes.

Concernant la question de la qualité de vie et des modalités d'administration, il est certain que les formes orales auront pour nous un intérêt afin de limiter les hospitalisations dans cette

population pédiatrique. Les données de tolérance dont nous disposons semblent assez favorables, même si encore une fois la problématique pédiatrique est toujours une incertitude sur les données de suivi à long terme. En particulier avec ces classes thérapeutiques nous avons encore peu de data sur les suivis à long terme, et c'est tout l'enjeu d'octroyer ces autorisations chez l'enfant. Néanmoins, quand on parle du plus de 12 ans, on est un peu plus rassuré sur ces problématiques.

Les niveaux de preuve sont donc insuffisants en soi pour affirmer et favoriser l'utilisation de ce traitement dans la population pédiatrique, et l'extrapolation des données de l'adulte sera la seule façon d'envisager ces indications exceptionnelles. Ce qui est certain, c'est que dans ce contexte de maladie rare et en l'absence d'alternative, sauf à un accompagnement en soins palliatifs, indépendamment de toute considération financière, ce médicament répond à un besoin médical qui n'est pas couvert actuellement et qui nous paraît être dans l'intérêt de l'enfant, en particulier dans cette utilisation pour l'enfant de plus de 12 ans.

Néanmoins, peut-être que la population de patients pédiatriques sera plus importante dans l'essai de phase 3 qui vient de débiter, mais il y aura besoin de données complémentaires pour réévaluer ce médicament, en particulier la problématique des effets secondaires à long terme. L'avis pédiatrique est donc très limité, forcément, de par la rareté et de par le peu de données, voire l'inexistence de données disponibles, mais l'avis est plutôt de ne pas priver la population pédiatrique, a fortiori de plus de 12 ans, de cette molécule dans ces contextes exceptionnels de formes graves de cancer médullaire de la thyroïde.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien, merci. Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT. - D'abord, merci aux deux experts pour la qualité de leur exposé et d'avoir balayé toute l'histoire de la maladie et les différents traitements possibles. Avec Serge, comme il y avait beaucoup d'experts, nous avons décidé de nous partager un peu la tâche. C'est-à-dire que Serge présentera plutôt la partie poumon, et moi la partie thyroïde. Comme nous sommes dans la thyroïde, je vais peut-être commencer et laisser la parole ensuite à Serge, en sachant que je suis d'accord avec le rapport qu'a fait Serge sur la partie du poumon.

D'abord, cette étude au départ est une étude dont le design est de type basket, puisqu'on a screené un certain nombre de tumeurs pour savoir si elles étaient RET+ ou RET-. Il y a la thyroïde, le cancer du poumon, mais il n'y a pas que cela. Il y a eu du colorectal, du pancréas et d'autres pathologies. Au sein de ces pathologies, on a fait une phase 1-2 qui a permis de déterminer la dose de 160 milligrammes. J'ai eu un peu de mal à comprendre comment on en est arrivé à cette dose, puisqu'il y avait 8 paliers de dose, dans un design correct de 3 + 3, qui est ce que l'on fait habituellement, mais qui étaient des paliers allant de 20 à 240 milligrammes, et la dose maximale tolérable n'a pas été atteinte dans la publication. Du moins, je ne l'ai pas trouvée. On en a conclu que c'était 160 milligrammes, 2 fois par jour. Certes, mais je n'ai pas l'argumentation pour vous dire si c'est 160, et pas 200 ou 140 milligrammes. Je n'ai pas cela.

Suite à cette première phase 1, une phase d'expansion a été faite dans deux pathologies, qui paraissaient plus d'intérêt. Il y a une première partie que l'on appelle le groupe PAS, pour s'assurer qu'il y avait un taux minimal de réponse qui était retrouvé, pour pouvoir faire une

expansion plus importante et vérifier l'intérêt du produit. C'est ce qui a été fait. On est dans une phase 1-2 avec les problématiques de ces phases 1-2, c'est-à-dire qu'elles sont non comparatives, avec un critère de jugement principal qui est le taux de réponse global, et des données plus exploratoires qui sont la PFS et la survie globale. Je ne vais pas revenir sur l'histoire et les différents traitements. Monsieur Hadoux l'a fait parfaitement, je ne le ferais certainement pas mieux ni plus clairement que lui.

Ce que l'on peut dire sur cette étude, c'est qu'au cut-off du 16 décembre 2019 il y avait 226 patients inclus. Les critères d'inclusion étaient une maladie mesurable et les patients étaient en deuxième, voire en troisième ligne, ce n'est pas très clair dans le design. Ils avaient reçu les traitements principaux qui ont été cités, c'est-à-dire le cabozantinib et le vandetanib, peut-être une succession des deux, c'est pour cela que je n'ai pas très bien compris s'ils étaient en deuxième ou en troisième ligne.

Toujours est-il que quand on se situe au moins en deuxième ligne, actuellement les traitements ne sont pas très brillants. Cela a été rapporté par Monsieur Hadoux, avec des taux de réponse relativement faibles et des durées de réponse faibles. Nous ne pouvons donc nous baser que sur les données qui sont fournies, et j'ai raisonné sur la population globale, donc sur l'IAS. Nous avons un taux de réponse global de 69 %. C'est beaucoup plus important que ce qui est vu actuellement, il n'y a aucune discussion.

La durée de réponse n'est pas atteinte. La borne inférieure est à 19 mois. En deuxième ou en troisième ligne, ce sont des résultats extrêmement importants, de même que la PFS. Sur la survie globale, il n'y a pas de données. La réponse biochimique est également importante, ce qui pourrait expliquer le résultat qui a été décrit tout à l'heure sur les diarrhées, puisque nous avons une diminution d'au moins 50 % de la calcitonine chez plus de 90 % des patients. Ensuite, il y a des analyses de sous-groupe et cela devient très compliqué pour essayer de comprendre.

Je confirme ce que dit Monsieur Hadoux, c'est-à-dire qu'en termes de tolérance, par rapport aux produits qui sont utilisés en première ligne, la tolérance est bonne. Il faut simplement spécifier ce qui a été dit en ce qui concerne l'hypertension artérielle, puisqu'on n'y est pas habitué, et également sur l'allongement du QT, puisque même s'il n'y a pas eu de traduction importante, il existe. C'est quand même une série limitée. Des problèmes hémorragiques ont également été remarqués.

La tolérance, Serge y reviendra par la suite, semble plus importante dans les cancers bronchiques que ce qui est observé dans les cancers médullaires de la thyroïde, et elle s'accroît avec l'âge puisqu'elle est de 30 % avant 65 ans de façon globale, elle monte à 43 % entre 65 ans et 74 ans, et elle monte à 50 % au-delà de 75 ans.

En synthèse, le point fort est d'abord la mise en évidence d'une efficacité importante d'un nouveau médicament avec un mécanisme qui cible une anomalie spécifique et qui est un driver en ce qui concerne le cancer médullaire de la thyroïde. Les effectifs des cohortes sont suffisants, en tout cas ils sont importants puisqu'ils sont de plus de 100, que ce soit dans l'une ou l'autre des pathologies. En termes d'efficacité et de taux de réponse, nous avons des réponses élevées et vraiment beaucoup plus importantes que ce qui est habituellement observé avec les traitements standards à ce stade d'évolution de la maladie. La durée de

réponse et la PFS sont également importantes, plus importantes que ce qui était observé. Ce sont donc des études très importantes. Il faudrait qu'elles soient un peu confortées dans des études randomisées.

Le point faible, cela a été soulevé, est que c'est une étude non randomisée, c'est le principe de ces phases 1-2, et que dans la cohorte CMT, qui est celle dont on s'occupe, près de 80 % des patients ont eu du cabozantinib ou du vandétanib, et nous ne savons pas s'ils les ont eus successivement. Monsieur Hadoux, dans son rapport, donne des résultats de l'un par rapport à l'autre en deuxième ligne, avec quelques résultats quand même, donc nous ne savons pas trop quelle proportion était en deuxième ou en troisième ligne.

Pour moi, le produit est important et nous sommes dans une AMM conditionnelle, donc c'est un SMR qui pour moi est important. Il n'y a pas de discussion. J'ai bien écouté ce qu'a dit l'autre experte en ce qui concerne les enfants, et j'ai plus de difficulté. Nous sommes obligés de juger sur le dossier. C'est tout ce que nous pouvons faire, et la réalité du dossier est qu'il y a 1 enfant qui a 17 ans. Nous n'avons donc très clairement pas de données dans cette situation. Je veux bien que l'on puisse faire des transferts, maintenant nous avons un nouveau médicament avec un nouveau mécanisme d'action, donc je crois qu'il faut avoir une prudence et je ne vois pas comment nous pouvons valoriser un produit avec un patient qui a 17 ans et peut-être un peu plus, je n'en sais rien. La population des enfants est extrêmement réduite, donc je serais beaucoup plus réservé sur la partie enfant. Voilà en ce qui concerne le cancer médullaire de la thyroïde. Je passe la parole à Serge pour la partie poumon.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Le poumon, c'est un peu différent de la thyroïde. La première notion est que l'anomalie moléculaire est une fusion, c'est-à-dire une cassure de chromosome avec un regroupement avec d'autres régions, un peu comme l'ALK, alors que si j'ai bien compris dans la thyroïde c'est une mutation ponctuelle.

En ce qui concerne les particularités cliniques de cette maladie, il faut savoir que dans le poumon cela a été individualisé vers 2012, donc c'est assez récent. L'expérience des pneumologues est que l'on ne recherche pas de manière systématique cette mutation. Elle est recherchée secondairement, si la pathologie évolue de manière inhabituelle, en particulier d'ailleurs s'ils ne meurent pas rapidement, et deuxièmement bien sûr s'il y a des particularités cliniques, comme les non-fumeurs, etc.

En fait, c'est une pathologie pour laquelle le diagnostic est toujours fait de manière tardive. Nous allons y revenir tout à l'heure en ce qui concerne l'effectif des patients qui ont été inclus dans l'essai LIBRETTO pour la partie du poumon. Nous n'avons pas l'inclusion de patients qui évoluent rapidement, compte tenu des pratiques actuelles. Je ne reviens pas sur ce qu'a dit Patrick. C'est un essai de phases 1-2. Il faut bien comprendre qu'il n'y a pas eu de plan d'analyse statistique gravé dans le marbre. Ils l'ont adapté au fur et à mesure. Il y a des populations qui ont été définies puis redéfinies. D'ailleurs, dans le document il y a des présentations de deux populations, l'une qui s'appelle IAS et l'autre PAS. L'une, ce sont les 150 premiers patients, l'autre ce sont les autres patients, donc je pense que cela ajoute de la confusion de manière inutile.

Tout cela étant dit, quels sont les patients qui ont été inclus pour le poumon ? Ce sont des patients qui étaient relativement jeunes, 62 ans, qui étaient plutôt féminins, à 57 %, avec 44 %

d'Asiatiques, 68 % de non-fumeurs. La plupart étaient au stade métastatique, dont un tiers de métastases cérébrales. Par contre, il y a quelque chose qui est frappant, c'est que la médiane d'évolution était relative longue, à 24 mois, et il y a une proportion non négligeable de patients qui ont des formes indolentes, puisque la fourchette maximale d'évolution pour ce cancer du poumon est de 108 mois. C'est-à-dire que vous avez un cancer du poumon qui a évolué pendant 9 ans avant d'être inclus dans cet essai. Malheureusement, l'industriel n'a pas été capable de nous fournir l'histogramme des durées d'évolution pour cet essai. Nous sommes donc devant des biais de recrutement importants, pour lesquels bien sûr la seule solution est une étude randomisée, qui est en cours, avec un comparateur.

Après, en ce qui concerne les résultats d'efficacité, comme Patrick je ne parlerai que du groupe qui s'appelle IAS, qui regroupe tous les patients. C'est quand même un chaland important, avec 184 patients. Le taux de réponse est aux alentours de 56 %. C'est un taux tout à fait en ligne avec les taux de réponse que l'on voit dans les thérapeutiques ciblées quand le driver est vraiment opérationnel. Il n'y a quasiment pas de réponse complète, mais c'est assez habituel. Il y a des données qui sont plutôt marketing. Par exemple, quand on parle de contrôle de la maladie, qui comporte l'association de la rémission complète, la rémission partielle et la maladie stable. Quand vous avez un chaland de patients dont certains évoluent depuis 9 ans, un taux de contrôle évalué sur 4 mois ne veut absolument rien dire.

Le délai de réponse est assez rapide, mais c'est habituel dans les traitements ciblés. Il est de moins de 2 mois dans les trois quarts de cas. Par contre, compte tenu du caractère extrêmement prématuré des analyses, puisqu'il y a eu 3 analyses intermédiaires et l'étude se poursuit, on vous dit que la médiane des durées de réponse est de 17,5 mois alors que la médiane de suivi est de 9 mois. En fait, cette médiane est établie sur moins de 10 % des patients. Moi, je ne comprends pas comment l'on peut arriver à des médianes comme celle-ci pour un suivi aussi bref.

En ce qui concerne la survie globale, la médiane n'est pas atteinte, le taux de survie à 12 mois est de 87 %, mais c'est à mettre en rapport avec le fait qu'il y a quand même un certain nombre de patients indolents. Le taux de réponse de ceux qui ont eu chimiothérapie et immunothérapie est également de 60 %, donc cela recoupe le fait que l'immunothérapie, dans les pathologies bronchiques avec anomalie et un driver oncogénique, n'a pas d'efficacité.

Par contre, quelque chose d'intéressant, c'est qu'il y avait 38 patients sur 105 qui avaient des métastases cérébrales, et le taux de réponse objective est bon, de 91 %, avec 27 % de réponses complètes. C'est un élément très pertinent.

En ce qui concerne la tolérance, je ne reviendrai pas sur ce qu'a dit Patrick, nous sommes effectivement frappés par les diarrhées et l'hypertension. Dans le dossier, je n'ai pas vu de tolérance plus spécifique au cancer du poumon, mais grosso modo, à part le fait que l'hypertension sera un élément de surveillance de même que les transaminases, sur ces données préliminaires nous avons le sentiment que la tolérance est correcte et sera gérable.

En résumé, ce dossier comporte bien sûr des faiblesses extrêmement importantes, c'est juste une étude monobras, c'est une analyse intermédiaire, les patients sont des patients de deuxième ligne, et comme on ne recherche le RET que secondairement, il y a un effet « Will

Rogers » de sélection des patients favorables. Néanmoins, je serais partisan de le mettre à disposition pour les raisons suivantes.

La première est que le taux de réponse de 50 % à 60 % est en ligne avec les taux de réponse que l'on obtient quand il y a un traitement ciblé sur une pathologie bronchique dont le driver est opérationnel. Le taux de réponse dans les métastases cérébrales est également très intéressant. Je pense donc que je rejoins Patrick quand il propose de donner une ASMR V et un SMR important. La dernière remarque est juste que pour moi, le comparateur pertinent devrait exclure l'immunothérapie parce que l'immunothérapie est inefficace chez les gens qui ont un cancer avec driver oncogénique du point de vue pulmonaire.

Pierre Cochat, le Président.- Merci, Serge. François ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Bonjour. Cela va être assez rapide de mon point de vue, puisque sur le plan méthodologique les choses ont déjà été quand même bien soulignées, et notamment le fait que nous sommes dans un dossier très précoce de phases 1-2, non comparatif et même sans comparateur externe formalisé.

Pour ce qui concerne le cancer du poumon notamment, il y a des limites non négligeables, comme une valeur pronostique de la mutation qui est mal déterminée, mais aussi le fait que la population recrutée est hétérogène, avec une fraction non négligeable de patients présentant une tumeur indolente. Du coup, je pense que nous sommes vraiment très handicapés pour être confiants dans l'estimation du taux de réponse par rapport à l'absence de connaissance de ce qu'il serait advenu si l'on n'avait pas donné ce traitement.

Nous sommes donc dans une situation d'incertitude assez forte. Comme souligné par Serge, les données sont immatures pour l'estimation de la durée des réponses. Sur le plan statistique et méthodologique, il y a eu des modifications sur les plans d'analyse statistique, les analyses intermédiaires, la transformation du plan expérimental général de phase 1 en phases 1-2, donc c'est vrai que sur le plan méthodologique nous ne sommes pas à l'aise et nous sommes complètement déstabilisés.

J'insiste aussi sur le fait qu'il y a des études de phase 3 en cours, et donc sur l'idée, si jamais nous ne donnons pas de SMR insuffisant, que le SMR soit fortement conditionnel, mais aussi sur le fait de se donner des garanties pour que l'accès des patients au médicament ne soit vraiment pas un frein pour la conduite de la phase 3.

Pour les taux de réponse, c'est toujours un peu compliqué. Ils sont jugés comme importants et en phase avec ce qui est attendu avec des traitements ciblés. J'insisterais juste, notamment dans le cancer du poumon, sur l'incertitude par rapport à l'évolution spontanée, notamment la notion de cancer indolent, qui sont assez fréquents.

Pierre Cochat, le Président.- Merci à tous. Il y a beaucoup de questions. Patrick ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'avais une question à Monsieur Hadoux et à Madame Marec. Là, nous devons donner une évaluation sur une deuxième ligne, sur une AMM qui est conditionnelle. Ce qui est prévu par la suite dans le projet de développement du laboratoire,

ce sont des phases 3, mais en première ligne. Des phases 3 en deuxième ligne, nous n'en aurons donc pas. C'est bien cela ?

Julien Hadoux.- Non, je ne pense pas que nous aurons de phase 3 en deuxième ligne, en sachant qu'en plus ils ont eu l'AMM aux États-Unis dès la première ligne. Je ne suis pas sûr qu'ils aient comme plan de faire les études randomisées de deuxième ligne.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Dans ce qu'il nous est demandé d'évaluer, nous n'aurons donc pas de données supplémentaires par rapport au dossier qui nous est présenté aujourd'hui.

Julien Hadoux.- Non, je ne pense pas.

Perrine Marec-Berard.- Excepté sur la tolérance.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, sur la tolérance, peut-être.

Julien Hadoux.- Ce que nous faisons parfois, avec le réseau THTHYREF sur ce type de médicament, c'est que nous faisons parfois des études rétrospectives sur les données en vie réelle. C'est ce que nous avons fait pour le vandétanib. C'est ce qui a été fait également pour le lenvatinib. C'est probablement quelque chose que l'on fera pour ces anti-RET spécifiques. Cela permet d'avoir des données un peu en vie réelle, mais c'est forcément rétrospectif, donc de moins bonne qualité.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Pour Madame Marec, il y a le problème sur les enfants compte tenu du faible effectif, c'est le moins que l'on puisse dire puisqu'il y a un patient. Vous avez parlé de la transposabilité, mais il n'y a aucune étude actuellement chez l'enfant avec RET, en dehors de celle-là. Je ne pense pas. Y en a-t-il ?

Perrine Marec-Berard.- Non.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Avec ce produit.

Perrine Marec-Berard.- Non, il n'y a aucune étude avec ce produit. De toute façon c'était la première. En pédiatrie, avec toutes les nouvelles thérapeutiques ciblées, en particulier les TKI, et sur des anomalies ciblées comme celle-là, si l'on n'avance pas et si l'on n'extrapole pas les data, on ne fera jamais bénéficier la pédiatrie de ces nouvelles drogues quand on a un médicament d'un tel intérêt probable, qui est à confirmer, je l'entends.

Je réagis un peu à votre réaction un peu fermée de tout à l'heure sur l'extrapolation pédiatrique. Il faut comprendre que dans la rareté de ces maladies et dans la problématique pédiatrique, si l'on ne suit pas ces recommandations d'extrapolation, et elles n'ont pas été données à la légère par l'ESMO puisque c'est vraiment sur des bases physiologiques qui permettent de le faire, on ne permettra jamais l'accès à ces nouvelles drogues à la population pédiatrique. Là, on ne parle même pas du petit enfant. On parle de l'adolescent et du jeune adulte. Pour moi, le fait de dire « il n'y a qu'un patient, il ne faut pas », cela me paraît restrictif.

Je prends l'exemple d'autres thérapeutiques ciblées récemment, et en l'occurrence l'avapritinib dans une pathologie pédiatrique extrêmement rare, qui a été vraiment une

révolution même si nous avons aussi peu de données. Cela a changé le pronostic d'une pathologie pédiatrique dans le fibrosarcome infantile. On se ferme des portes qui sont quand même très importantes. J'entends vos préoccupations, je mets des bémols sur le suivi à long terme, mais là je parlais du petit, parce qu'on parle de croissance mais dans une population de plus de 12 ans je ne pense pas qu'il faille être si radical sur l'impossibilité de favoriser cela.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Monsieur Hadoux, vouliez-vous rebondir ?

Julien Hadoux.- Je voulais juste dire que pour l'essai de phase 3 de première ligne, on peut inclure les patients à partir de l'âge de 12 ans.

Perrine Marec-Berard.- Tout à fait, et cela a d'ailleurs été autorisé y compris en phases 1-2, puisque dans l'essai LIBRETTO ils sont présents, mais la problématique est la rareté de la maladie. Je vous ai donné les incidences. On parle de 5 patients par an, tous cancers médullaires de la thyroïde confondus, et les formes graves vont représenter au maximum 1 cas, dont nous n'aurons jamais d'essai, nous n'aurons jamais de données.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je suis d'accord avec vous. Cela pose un problème dont nous discuterons. C'est-à-dire que si l'on doit donner des autorisations pour l'enfant à partir de 12 ans avec 1 patient, il n'y a plus besoin de faire d'étude chez l'enfant. On les fait chez l'adulte, et on dit « de 12 ans à 18 ans, c'est bon ».

Perrine Marec-Berard.- Ce sont les recommandations de l'ESMO. Je vous invite à lire l'article référence que j'ai cité. C'est exactement cela. C'est-à-dire qu'au-dessus de 12 ans, les recommandations sont d'inciter les industriels à ne plus faire d'essai et à inclure les patients dans les essais adultes.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'entends bien, mais je pense qu'il faut que nous en discussions parce que c'est un problème de stratégie.

Perrine Marec-Berard.- Bien sûr.

Pierre Cochat, le Président.- Ce serait propre à l'oncologie, en plus. Il y a une question d'Étienne.

Étienne Ogliné, membre de la CT.- Oui, merci. J'avais juste une question et une remarque.

Ma question porte sur le test génétique. J'ai vu qu'il y avait un peu moins de 1 patient sur 10 inclus qui avait une recherche de l'altération génétique sur un prélèvement sanguin. J'imagine que c'est ce que l'on appelle des biopsies liquides. Est-il clair ou établi qu'il s'agit d'un bon moyen de rechercher l'altération, si on connaît la sensibilité de ce type de recherche ? Par ailleurs, la recherche était-elle faite immédiatement avant l'inclusion dans l'essai ou sur un prélèvement tumoral plus ancien ? Les experts peuvent-ils nous renseigner sur l'importance éventuelle de bien définir le moment et la manière de faire cette recherche génétique ?

Après, ma remarque est plus générale. Encore une fois, c'est un essai basket. On comprend bien qu'il peut être difficile de conduire des essais randomisés dans ce contexte, mais le fait

de ne pas conduire d'études randomisées ne doit pas empêcher qu'il y ait quand même une démarche comparative, éventuellement contre une cohorte rétrospective bien annotée génétiquement qui pourrait servir de comparateur externe. Dans ce genre de situation, d'étude de phase 2 non comparative, on ne peut pas établir un niveau de preuve suffisant sur la quantité d'effet. Je veux juste rappeler que la commission a quand même travaillé sur ces problèmes et sur les exigences méthodologiques dans ce genre de situation, et nous avons quand même conclu que l'on demandait de ne pas tellement diminuer nos exigences méthodologiques. Il n'y a pas que l'approche comparative. C'est aussi sur le critère de jugement principal, sur l'évaluation du test que j'ai mentionné initialement. C'est compliqué de revenir sur ce que l'on a dit.

Julien Hadoux.- Je peux répondre, et à ce moment-là je vous poserai moi aussi une question. Pour ce qui est des recherches de mutation, on recherche en germinal la mutation RET, dont c'est constitutionnel dès le diagnostic, même pour les patients qui ont une maladie localisée, parce que derrière il y a du dépistage génétique et de la prise en charge génétique. Cela va concerner 10 % à 25 % des patients, parce que quand il n'y a aucun antécédent familial on est plutôt à 10 % de mutations qu'à 25 %, comme ce qui est classiquement dit.

Au stade métastatique, cela peut être sur du tissu archivé. En règle générale, ce qui fait que l'on refait une biopsie, c'est si par exemple sur le tissu archivé on n'a pas de résultat significatif. Parfois, quand le tissu est trop ancien on n'arrive pas à avoir de recherche mutationnelle. C'est vrai que l'on a de plus en plus la possibilité de le faire en biopsie liquide, avec l'ADN tumoral circulant, qui marche assez bien et qui est plutôt corrélé à la masse tumorale. Après, sur les sensibilités et les spécificités, je n'ai pas de chiffre précis à vous donner mais disons que plus le patient a de métastases, et plus l'on a de chances d'avoir ce résultat. Il n'y avait pas vraiment de temps minimum pour le diagnostic. Par contre, cela a été vérifié en centralisé.

Je rebondis sur ce que vous dites par rapport à l'élément de comparaison. Des données de comparaison rétrospectives apparées vous intéresseraient-elles, et vous permettraient-elles de valider plus ou d'augmenter le service médical rendu ou votre avis ? Comment voyez-vous les choses ? C'est intéressant.

Dans les réseaux de cancers rares, nous avons des bases de données rétrospectives, et nous pouvons à cette occasion lancer des études pour éventuellement apparier et prouver le bénéfice, mais il serait intéressant d'avoir votre position là-dessus, parce que nous avons le même problème avec le NTRAK par exemple dans la thyroïde. Pour les altérations RET, finalement le laboratoire n'a même pas demandé le remboursement. Je pense qu'ils ont été échantillés par NTRAK, en tout cas j'imagine. Que vous faudrait-il comme données rétrospectives pour pouvoir avancer là-dessus ? Je me permets, pendant que je suis là.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- La doctrine de la commission de transparence en matière d'analyse des essais basket vient d'être actualisée, et en effet nous encourageons fortement une approche comparative, dans le meilleur des cas randomisée versus le comparateur approprié, mais nous savons que ce n'est pas toujours très facile à faire. L'approche comparative peut aussi être faite, si elle est préspecifiée, contre un comparateur externe qui serait une cohorte annotée génétiquement, et qui permet quand même d'avoir une meilleure idée de la quantité d'effet du médicament, plutôt que simplement un taux de réponse brut et qui ne permet pas forcément de nous donner une idée précise de la quantité d'effet. Là, nous

discutons depuis tout à l'heure en disant que c'est plutôt mieux que ce que l'on voit d'habitude en matière de taux de réponse, mais ce que nous voyons d'habitude, ce n'est pas forcément dans une cohorte qui a la mutation. Ce n'est pas toujours très évident d'avoir ce type de réflexion.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je pense qu'il faut aussi mentionner qu'il y a une grille de qualité des comparateurs externes produite par la commission. Cela peut répondre à votre question. Je pense que le fait de disposer de comparaisons externes est évidemment moins bien que lorsque c'est randomisé, mais c'est quand même mieux que le fait d'avoir uniquement des avis d'experts.

Julien Hadoux.- Je serais intéressé pour l'avoir, alors, si vous pouvez nous la transmettre.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pourrions vous l'envoyer. Julien ?

Julien Péron, membre de la CT.- J'avais deux questions, mais la première a déjà été abordée par Étienne. J'étais étonné, moi aussi, de ne pas voir de comparateur externe en sachant que contrairement au dossier NTRAK, là la mutation de RET est connue, documentée et mieux recherchée depuis longtemps, donc j'imagine que les cohortes existent et en tout cas sont plus disponibles que ce n'est le cas pour NTRAK. Nous avons déjà abordé le sujet, donc je vais passer à mon autre question, qui est probablement plus pour le Docteur Hadoux.

C'est juste pour vérifier. Vous avez fait un bel exposé sur la stratégie de traitement, mais je ne suis pas sûr d'avoir complètement compris la place du cabozantinib actuellement en deuxième ligne, donc après progression sous vandétanib. Si j'ai bien compris, pour cabozantinib il y a une étude de phase 3 mais de première ligne. Il a l'AMM mais il n'est pas commercialisé dans la forme spécifique du cancer de la thyroïde. Déjà, si vous savez m'expliquer pourquoi, moi je ne le sais pas.

Du coup, ma question est la suivante. Premièrement, y a-t-il des données d'efficacité du cabozantinib post-vandétanib, donc en deuxième ligne ? Cela correspond-il à votre pratique courante hors études cliniques et hors ATU ?

Julien Hadoux.- Je dis juste un petit mot pour les mutations. Ce que l'on a depuis longtemps, ce sont les mutations germinales, mais jusqu'à maintenant, en l'absence d'anti-RET, nous ne faisons pas les mutations somatiques de manière systématique. Par conséquent, cette fameuse cohorte historique, nous ne l'avons pas tant que cela. Ce n'est donc pas si différent de l'histoire NTRAK. C'est juste une petite précision.

Pour ce qui est de cabozantinib, ce que nous savons c'est que dans l'étude de phase 3 du cabozantinib, il y a environ 15 % des patients qui avaient déjà été prétraités par vandétanib. Il n'y a pas eu d'étude de sous-groupe, à ma connaissance. Nous avons donc assez peu de connaissance de ce que cela fait en deuxième ligne. En fait, nous nous basons sur les données de première ligne pour dire que nous allons le donner en deuxième ligne. Actuellement, nous essayons plutôt, même en deuxième ligne, de continuer à inclure les patients dans les essais. Comme je l'ai dit, il y a l'essai de phase 1 de Boston Therapeutics, qui a une molécule anti-RET.

Il y a encore quelques places dans l'essai LIBRETTO-001, où l'on peut encore mettre des patients, pas forcément médullaires mais plutôt différenciés, donc plutôt avec fusion, et sinon, s'il n'y a pas de mutation RET on propose le cabozantinib hors AMM, à la dose de 60 milligrammes par jour, qui est la dose du cancer du rein en sachant que dans l'étude de phase 3 du médullaire, la dose était de 140 milligrammes et que c'est une dose qui est intolérable, pour être tout à fait clair.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est l'absence de remboursement. Vous dites « hors AMM » mais il y a bien une AMM pour le cabozantinib.

Julien Hadoux.- Pardon, quand je dis que c'est hors AMM, il y a une AMM mais ce n'est pas remboursé en France. Il y a une AMM européenne mais je crois qu'il n'y a pas de remboursement en France. Je ne sais pas pour les autres pays européens. Par contre, je ne connais pas l'historique. Je ne sais pas pourquoi il n'y a pas eu de remboursement.

Julien Péron, membre de la CT.- Concernant les données d'efficacité, j'ai compris qu'il y en avait peu dans l'essai de phase 3, mais si c'est la pratique j' imagine qu'il a dû y avoir des études ne serait-ce qu'observationnelles.

Julien Hadoux.- Sur le cabozantinib, je ne me souviens plus exactement. En tout cas, dans le réseau TUTHYREF, nous n'en avons pas fait. J'avoue que j'agissant de savoir s'il y a d'autres études rétrospectives, j'ai un doute. Si je ne l'ai pas mis dans le rapport, c'est qu'il n'y en a pas. Je vais revérifier. Il y a peut-être une étude allemande. Attendez. Nous avons une étude du réseau allemand qui vient d'être publiée. Ils ont revu l'efficacité du cabozantinib et du vandétanib. Chez eux, le vandétanib était prescrit en première ligne dans 85 % des cas et le cabozantinib en deuxième ligne dans 85 % des cas, sur 48 patients. On a donc un peu une idée de ce que c'est que le cabozantinib en deuxième ligne. Le taux de réponse est de 22 %, avec une survie sans progression médiane de 4 mois. Ce sont les données vraie vie du réseau allemand, cabozantinib deuxième ligne.

Julien Péron, membre de la CT.- Donc ce n'est pas bon.

Julien Hadoux.- Non, ce n'est pas bon.

Pierre Cochat, le Président.- Michel ?

Michel Claret, le Vice-Président.- Mon commentaire sera court. Je vais aller dans le sens de François et dans le sens d'Étienne. Quand on écoute l'analyse qui a été faite de ce médicament, le sentiment est celui de se retrouver dans l'expérience que nous avons déjà eue une première fois avec le larotrectinib dans le cadre des premières études basket qui nous avaient été présentées. Or, il me semble quand même que depuis cette période, il y a eu une vraie réflexion de l'ensemble de la commission sur ces sujets, et en particulier sur les divers aspects qui ont été rappelés, éventuellement les comparaisons externes, la valeur prédictive des tests suivant les types de cancers, etc. Par conséquent, à mon avis, je crois que les personnes de la commission qui évaluent aujourd'hui ne peuvent pas le faire de la même façon que lorsque nous n'avions pas réfléchi à cela. Je crois donc que ce sera certainement un point important à prendre en considération dans notre évaluation et notre vote. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Nous allons remercier nos experts externes, parce que maintenant nous allons discuter un peu entre nous et voter. Merci beaucoup de votre participation et des réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter, bonne fin de journée.

(Perrine Marec-Berard et Julien Hadoux quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Il restait encore des questions. Je suis désolé si elles étaient pour les experts, mais le temps passe. Bernard avait une question.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais cela n'a pas d'importance que les experts soient partis. Je suis tout à fait dans la ligne de François, d'Étienne et de Michel, on est vraiment dans le compassionnel à l'état pur. Je ne désespère pas d'ici novembre de voir un dossier avec une étude sur la souris.

Plus sérieusement, j'ai deux problèmes. Il y a d'une part la tolérance, dont on nous dit qu'elle est bonne, mais en fait, dans les documents que j'ai lus je vois qu'il s'agit des effets indésirables ayant entraîné le décès, 3,8 % dans le cancer du poumon et 2,5 % dans le cancer médullaire de la thyroïde. Cela me paraît quand même être des chiffres pas anodins, sauf si bien sûr ils ne sont pas du tout liés au traitement, mais je n'arrive pas à le savoir. Peut-être que les experts pourront m'aider sur le sujet.

La deuxième chose est plus un commentaire. Il y a une proposition des experts de faire du SMR conditionnel, pourquoi pas, en conditionnant ce SMR aux résultats des études de phase 3, mais les études de phase 3 sont toutes les deux, que ce soit dans le poumon ou dans le cancer médullaire de la thyroïde, en première ligne. De toute façon elles ne vont pas nous donner la réponse sur l'intérêt de ce produit en deuxième ligne et plus. Cette affaire me perturbe donc pas mal, ce d'autant que quand je vois arriver les demandes d'ATU de cohorte sur les médicaments anticancéreux à l'ANSM, ce cas de figure se répète à l'envi. C'est-à-dire que l'on nous demande une ATU, puis bien sûr une AMM sur une situation de deuxième ou troisième ligne, et dans le plan de développement, il y a de la première ligne, donc nous n'aurons jamais les réponses aux questions que nous nous posons et nous ferons du conditionnel qui sera conditionné à quelque chose d'inadapté. Cela me gêne donc beaucoup.

J'aimerais une réponse sur la toxicité. Le reste c'est du commentaire donc chacun en fait ce qu'il veut, mais sur la toxicité j'aimerais quand même avoir une réponse.

Patrick Durour, membre de la CT.- Dans les chiffres que j'ai donnés dans mon rapport en ce qui concerne ce dont parle Bernard, c'est-à-dire les décès, il y en avait 13 dans le groupe cancer du poumon et 8 dans le groupe cancer médullaire de la thyroïde, qui pour les investigateurs n'étaient pas rapportés au médicament RETSEVMO. C'est ce qui a été donné. Ils avaient donc d'autres causes, la progression de la maladie, d'autres choses, mais pas liées au médicament d'après l'investigateur.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, sauf qu'il y en a un qui est un saignement qui a été relié au traitement, et la mort est liée à cela. Cette histoire de décès n'est quand même pas très claire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si je peux ajouter une couche dans le sens de Patrick, j'avais noté qu'il y avait 29 % d'événements indésirables 3-4 liés au traitement, 2 % entraînant l'arrêt du traitement sans décès iatrogène. En ce qui concerne le poumon, je pense que ce qui est inhabituel est l'hypertension artérielle, la diarrhée et les sécheresses buccales. Le problème, c'est que pour la diarrhée ils ont mélangé les cancers de la thyroïde avec. Sinon, c'est un profil de tolérance qui est gérable dans le cadre du cancer du poumon. Il n'y a rien d'extraordinairement anormal.

Pour répondre sur la première et deuxième ligne, quand on a un cancer du poumon avec driver oncogénique, que tu le donnes en première, deuxième ou troisième ligne, le taux de réponse reste identique. Je pense donc qu'il est logique de tout faire pour qu'il ne soit pas donné en première ligne, pour qu'actuellement il y ait une priorisation sur l'essai clinique en route. Par contre, en deuxième ou troisième ligne, compte tenu du taux de réponse observé, cela joue dans la même cour que les autres traitements ciblés que l'on voit régulièrement, que ce soit pour l'EGFR, l'ALK, etc.

Pierre Cochat, le Président.- Ce que tu dis est important, parce que du coup cela veut dire que la phase 3 serait valide.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est celle qui est en cours.

Pierre Cochat, le Président.- Contrairement à ce que disait Bernard.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui de mon point de vue, pour le poumon, cette phase 3 le validerait pour l'entière de l'indication.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est un peu vrai pour l'ensemble des thérapies ciblées. Ce que dit Serge est vrai. Qu'on les donne en première, deuxième ou troisième ligne, il n'y a pas de grosse différence. C'est sûr que nous n'aurons pas la réponse directe, mais là dans les deux pathologies, nous sommes dans des situations où les traitements que nous avons en ressource en deuxième ou en troisième ligne donnent des résultats qui sont quand même pitoyables. C'est sûr que ce ne sont que des taux de réponse, nous avons quand même des idées sur les durées de réponse, mais ne pas le donner, c'est-à-dire mettre un SMR insuffisant, en clair, pose très clairement un problème.

À l'inverse j'ai de très grosses réserves pour les enfants pour les raisons que j'ai données, parce que si nous commençons à les accorder en disant « si cela marche chez l'adulte, cela marche chez l'enfant et il ne faut pas se poser de question », je ne sais pas pourquoi on discuterait des extensions chez l'enfant. À un moment, avec un nouveau médicament et un nouveau mécanisme d'action, cela me pose un problème de donner un avis favorable à partir d'un patient de 17 ans. Cela me pose un problème.

Pierre Cochat, le Président.- Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne suis pas tout à fait d'accord avec ce qui est dit. C'est bien, nous avons des avis différents, mais dans le cancer du poumon ou la thyroïde, en tout cas chez l'adulte, il y a une mutation ciblable. Ce sont des patients qui ont des cancers métastatiques. On parle de l'indolence, mais tous les cas ne sont pas indolents. Ce sont

certain, mais pas tous. Cela reste des cancers métastatiques, avec des patients qui vont s'aggraver, et le traitement est la chimiothérapie. Or, nous savons que dans le poumon, l'immunothérapie est souvent peu efficace chez les patients qui ont des mutations ciblables. Les traitements, chez ces patients, ce sont des lignes de chimiothérapie qui s'enchaînent. Il y a une thérapie ciblée qui existe, elle montre quand même un très bon taux de réponse, un bon contrôle de la maladie, plus de 17 mois, avec 3 réponses complètes, une diminution des tailles des lésions cérébrales.

C'est plutôt bien toléré, Serge a raison. Le fait d'avoir des diarrhées sous TKI, nous avons l'habitude de le gérer. Il faut faire attention à l'hypertension, en effet, mais ce n'est pas quelque chose de compliqué à prendre en charge. J'étais plutôt très favorable en lisant ce dossier. Certes, ce n'est pas une phase 3, il n'y a pas le bon comparateur, mais pour moi c'était un SMR important, et j'irais presque jusqu'à l'ASMR IV. Certes, c'est non optimal, il n'y a pas le comparateur, mais ce sont des comprimés, c'est bien toléré, cela fait des réponses complètes. J'étais plutôt favorable. J'ai l'impression que c'est la méthodologie qui vous bloque. C'est vrai qu'il faut faire attention, mais ce n'est pas pour cela que cela doit nous bloquer non plus. C'était mon avis.

Pierre Cochat, le Président.- Tu mets les deux cancers dans le même sac ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, je mettrais tout le monde à ASMR IV chez l'adulte, si on a un doute chez l'enfant.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne parle pas de l'enfant, je parlais de la thyroïde et du poumon.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, le débat est ouvert.

Julien Péron, membre de la CT.- Au niveau doctrinaire, il me semble que la dernière fois j'avais appris que le SMR conditionnel rendait obligatoire l'ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Voulez-vous que je vous rappelle le SMR conditionnel ?

Pierre Cochat, le Président.- Vas-y.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Une petite piqure de rappel fait toujours du bien. Le SMR conditionnel est prévu pour des médicaments qui normalement ne passeraient pas la barre du remboursement au regard de leur développement. Là, vous considérez que cela induit une perte de chances de ne pas le mettre au remboursement, dans l'attente de données qui peuvent arriver. Vous dites qu'un SMR conditionnel pourrait être attribué dans une situation où l'absence de remboursement est susceptible d'entraîner une perte de chances dans les maladies graves, nous y sommes, avec un besoin médical non couvert, et il semble que nous y soyons aussi, des données initiales présageant d'un intérêt clinique, donc pas formellement démontré, et un plan de développement qui permet de lever les incertitudes, en particulier s'il y a des études cliniques qui arrivent ou si un suivi en vie réelle permettrait de lever les incertitudes. Évidemment, le maintien du SMR suffisant ne peut être envisagé que si les résultats lèvent les incertitudes identifiées dans un délai relativement court, de maximum 5 ans dans votre pratique.

Clémence Basse, membre de la CT.- Là ce n'est pas possible, puisque les phases 3 seront en première ligne et plus en deuxième ligne, donc nous ne pouvons pas faire de conditionnel.

Julien Péron, membre de la CT.- Cela reste valable. Si le médicament marche en première ligne, il marche en deuxième ligne.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il n'y a pas de problème, c'est un traitement ciblé.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord avec cette position. J'ai assisté pendant des mois et des années à l'idée que l'immunothérapie était le traitement universel du cancer, parce que comme cela marchait dans un modèle, cela marchait dans les autres. Là, vous êtes en train de me dire exactement la même chose, mais j'aimerais bien avoir des niveaux de preuve montrant qu'à partir du moment où une thérapie cible marche, elle marche en première, en dixième et en 25^e ligne. On est dans la croyance et non pas dans la démonstration, là.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, pas du tout. Ce que tu dis est faux sur le poumon. Il est bien établi que le traitement ciblé a un taux de réponse identique que ce soit en première ou deuxième ligne.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que l'on observe dans le mélanome, donc je ne sais pas ce qu'il se passe dans la thyroïde.

Clémence Basse, membre de la CT.- Dans le poumon, malgré tout, on aime bien le mettre en première ligne. Dans la pratique, cela remonte en première ligne parce qu'on a l'impression que cela maintient les patients plus longtemps. Je ne sais pas. Je ne dirais pas cela comme ça.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Historiquement, les traitements EGFR ont été instaurés après la chimiothérapie. Je me rappelle très bien l'avènement des traitements ciblés. Cela a été remonté en première ligne, mais il n'y a pas eu de majoration du taux de réponse.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-être que nous prenons une dernière question de Patrick.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui. C'est à propos de l'histoire de la mise à disposition du cabozantinib et du vandétanib. Il me semble, et c'est ce que j'avais vu, que ces deux produits ont été évalués en commission de la transparence, et tous les deux ont eu un SMR important et une ASMR IV, et V pour le vandétanib. S'ils ne sont pas disponibles, c'est qu'il y a une discussion sur le prix. Je pense que c'est cela le problème.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Attention sur le cabozantinib. Peut-être que tu peux clarifier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'est bien cela, les deux ont été vus par la commission. Les deux ont eu une ASMR V et un SMR important, mais il semblerait que le CABOMETYX, qui est le non de spécialité du cabozantinib dans le cancer médullaire de la thyroïde, n'est pas commercialisé en France.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je t'arrête. CABOMETYX avait eu une ASMR IV. En fait, je pense que Patrick a raison, cela doit être lié plutôt à une négociation de prix, parce qu'il avait eu un SMR

important, donc une évaluation positive de la CT, avec une reconnaissance d'ASMR IV. S'il n'est pas commercialisé en France, cela doit être un problème de négociation des prix.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Peut-être, ça, je ne sais pas.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est ce qu'a écrit notre chef de projet, la même molécule existe sous un autre nom dans le cancer du rein.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il est bien mis dans le RCP que le produit n'est pas bioéquivalent au COMETRIQ, donc on ne peut pas le faire.

Sarah Koné, pour la HAS.- En pratique, comme l'a dit l'expert, ils le font.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Cela illustre un peu le fait que l'on donne un avis favorable, et après, au bout du bout, parce que le produit n'est pas disponible, c'est la commission de la transparence qui n'a pas donné d'avis, mais c'est faux. Franchement, ça on est dans la caricature de ce qu'on fait.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons passer au vote. Le Bureau proposait de dissocier 3 cas de figure, le poumon d'une part, le cancer médullaire de la thyroïde, et en miroir le cancer non médullaire de la thyroïde.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Que faites-vous pour les enfants ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que j'aurais dit. Reste le problème des enfants. Les séparons-nous ou pas ? Nous voulions attendre le rapport de l'experte, mais il ne m'a pas spécialement convaincu et l'expérience que l'on a avec un patient de 17 ans, ce n'est pas de la pédiatrie. C'est de la pédiatrie sans être, donc nous ne pouvons pas tirer de conclusions là-dessus. Je ne sais pas si nous sommes en mesure de différencier l'enfant, mais c'est embêtant de ne pas le faire.

Pour le poumon nous proposons un SMR insuffisant, et pour le cancer médullaire de la thyroïde, en tout cas chez l'adulte, un SMR faible conditionnel, partant du principe que cette phase 3 pourrait permettre de répondre, et forcément une ASMR V. Nous proposons en miroir le cancer non médullaire de la thyroïde avec un SMR insuffisant, et de toute façon ils ne le demandaient pas. Pour l'enfant, je vous avoue que je ne sais pas bien ce que nous pouvons proposer. Peut-être que du fait de l'absence d'étude nous pouvons en rester à la même chose que chez l'adulte. Jusqu'à quel âge le laboratoire le demande-t-il chez l'enfant ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- À partir de 12 ans.

Pierre Cochat, le Président.- Je crois qu'il n'y a pas tellement de cancers de la thyroïde chez les moins de 12 ans, en plus. Je serais quand même d'avis de calquer l'enfant sur l'adulte, avec un SMR faible conditionnel, le conditionnel couvrant peut-être les deux aspects, mais j'ai un doute pour l'enfant.

Julien Péron, membre de la CT.- Je ne suis pas sûr de comprendre le rationnel de la séparation entre poumon et thyroïde. Pour moi, c'est à peu près le même niveau de preuve.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est la fréquence de la pathologie. La valeur prédictive ou positive n'est pas du tout la même pour la thyroïde et pour le poumon.

Pierre Cochat, le Président.- La population n'est pas la même non plus et les alternatives ne sont pas les mêmes, donc il y a quand même ces différences qui ne sont pas à la marge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement je ne comprends pas, puisqu'il n'y a pas d'alternative.

Julien Péron, membre de la CT.- Il n'y a pas de bonne alternative dans les deux cas, en fait.

Pierre Cochat, le Président.- Pour la thyroïde, j'ai cru comprendre qu'il n'y en avait pas. Pour le poumon, il me semble quand même qu'il y en a, Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, pas du tout. L'immunothérapie ne marche pas, et on connaît les conquêtes de la chimiothérapie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Serge, vous avez quand même signé un article que vous souhaitez voir apparaître, dans lequel vous ne dites pas les mêmes choses quand vous défendez un produit et quand vous réfléchissez de façon stratégique.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, pardon, parce que là c'est un truc conditionnel. Nous sommes dans du conditionnel, donc je suis en ligne.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est l'accès précoce qui présente un risque clair, mais honnêtement, dans les deux cas, le risque de se tromper en permettant au patient d'accéder au médicament me paraît franchement limité.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un accès précoce, je vous l'accorde. Je crois que nous serions plus à l'aise dans un accès précoce, avec le risque que les phases 3 n'arrivent pas à leur terme, parce que nous ne savons pas très bien où ils en sont dans la façon dont ils sont en train de recruter à l'heure actuelle. Aurons-nous un jour une phase 3 si nous donnons l'accès complètement ? Je n'en sais rien. Nous serions donc mieux dans un accès précoce, c'est clair.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous pouvons fixer une date limite à un conditionnel.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà, c'est ce que j'allais dire. Nous pouvons très bien nous en sortir pour les deux cancers, avec un conditionnel et une date limite. Cela ne me choquerait pas, tu en penses-tu, Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela relève vraiment de l'appréciation. Ce qui me semble ressortir, c'est que le besoin médical est quand même un peu différent entre la thyroïde et le poumon, même si le poumon reste un parent pauvre dans la mutation RET, ce n'est pas ce que je dis, mais la thyroïde a l'air vraiment plus compliquée. Il n'y a vraiment rien. C'est vrai que si vous allez sur du conditionnel, attention à ne pas être en contradiction avec ce que vous demandez. Le plus sage est du conditionnel. C'est sûr que cela ne peut pas être autre chose que du conditionnel si vous le prenez, manifestement, au regard de vos discussions. Il faut voir

si vous mettez une différence entre la thyroïde et le poumon, et le Bureau en avait fait une. C'est ce que tu rappelais, Claire.

Julien Péron, membre de la CT.- Pouvons-nous ajouter à la conditionnalité le fait de le conditionner, en deuxième ligne, à des comparaisons indirectes à un comparateur externe ? C'est effectivement ce que nous demandons dans le papier et dans la doctrine basket, et c'est ce qui est absent ici. Cela vaut la peine de le demander.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est ce que vous aviez fait pour le VITRAKVI. Vous avez conditionné le SMR à une comparaison indirecte versus cohorte externe, et là vous aviez pu dire qu'en plus avec le RET, on avait une bonne notion. Dans la thyroïde, l'expert a dit que le RET était recherché systématiquement au stade du bilan initial. Je ne sais pas si c'est le cas dans le poumon. Avez-vous la réponse ? Est-ce systématique ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, dans le poumon ce n'est pas recherché de manière systématique. C'est une pathologie qui est nouvelle. On en a entendu parler en 2012. Pour le moment, c'est recherché en deuxième ligne. Cela ne fait pas partie du panel systématique.

Julien Péron, membre de la CT.- Du coup, c'est systématiquement recherché en deuxième ligne ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non. C'est recherché si l'évolution est atypique, si les gens sont non-fumeurs, etc. Il n'y a pas de guidelines très précises. Ce qui est clair, c'est qu'on ne le recherche pas en première ligne. Cela ne fait pas partie du panel. En tout cas, à Chambéry-Grenoble, c'est comme cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, vous pourriez potentiellement vous dire que dans la thyroïde vous pouvez lever l'incertitude avec une comparaison externe et une phase 3, là où pour le poumon, l'incertitude ne pourra être levée que par la phase 3, si je poursuis le raisonnement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Absolument, tu as raison.

Pierre Cochat, le Président.- En partant quand même sur un conditionnel dans les deux cas ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut voir si vous estimez que le fait de ne lever l'incertitude que par une phase 3 est suffisant. Il y a cette notion, dans le conditionnel. C'est que vous acceptez une incertitude qui va se lever, donc c'est à vous de voir si vous estimez que cela se lève. Et si cela va se lever correctement, et dans quel le délai. Quel est le délai ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'étude n'aura pas lieu si c'est disponible. Pour la thyroïde, il n'y aura pas de phase 3. C'est toujours la même chose.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour la thyroïde c'est 2025, et pour le cancer du poumon c'est 2023.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le poumon c'est une deuxième ligne et la thyroïde une première ligne ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, pour moi les deux sont en première ligne.

Sarah Koné, pour la HAS.- Les deux études sont en première ligne, que ce soit le poumon ou la thyroïde. Les phases 3 sont en première ligne et les résultats sont attendus dans le poumon en 2023 et dans la thyroïde en 2025.

Clémence Basse, membre de la CT.- Nous n'aurons pas de résultat comparatif en deuxième ligne dans le poumon.

Sarah Koné, pour la HAS.- Voilà. Ce que vous a expliqué l'expert, c'est que c'était dû au fait que la FDA a déjà donné l'AMM en première ligne dans les deux indications. Dès que l'on nécessite un traitement systémique, ils ont une AMM aux États-Unis.

Pierre Cochat, le Président.- Pourrions-nous donner un SMR conditionnel avec deux délais pour chacun des deux cancers, pour la confirmation de la phase 3 ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Tout à fait, parce que nous allons nous baser sur le calendrier prévu de mise à disposition des résultats.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà, c'est 2023 pour le poumon et 2025 pour la thyroïde.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Contredisez-moi évidemment, mais si vous partez sur une comparaison indirecte et si c'est fait en routine, faire une comparaison externe peut être plus rapide que 4 ans.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Vous dites vous-mêmes que la comparaison pour la thyroïde pourra se faire sur les bases qui sont disponibles, mais que RET vient d'être dosé dans le poumon et que nous n'aurons donc jamais de comparaison indirecte pour le poumon.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. Nous aurons très difficilement une comparaison indirecte. C'est exact.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le poumon, ce n'est pas la même chose que la thyroïde.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le poumon, c'est quand même la même biologie. C'est-à-dire que c'est un traitement ciblé. Je partagerais vos réticences si c'était un traitement donc le mécanisme d'action était comme la chimiothérapie, dont on ne sait pas très bien comme cela fonctionne. Là, en l'occurrence, nous sommes sur un traitement ciblé, donc nous sommes familiers. Il y a l'EGFR, l'ALK, le ROS, etc. On sait que s'il y a un taux de réponse de X% qui est au-delà de la futilité, à 20 % à 30 %, ce sont des trucs qui marchent. Franchement, je ne comprends pas cette dissociation entre le poumon et la thyroïde.

Pierre Cochat, le Président.- Non, mais tu m'as convaincu, je pense que nous pouvons les grouper, mais avec des délais de confirmation forcément différents. Nous ne pouvons pas les mettre dans le même sac, en tout cas je ne crois pas. Je serais assez d'avis de mettre des délais différents. Pouvons-nous mettre deux délais de confirmation différents ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, totalement. En réalité ce sont deux médicaments, mais ce sont deux indications totalement différentes. Même dans votre avis, ce sera segmenté. Il y aura le SMR de la thyroïde et le SMR du poumon. Du coup, vous le pouvez.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pourrions donc proposer un SMR conditionnel, et donc une ASMR V, le miroir pour la thyroïde non médullaire avec un SMR insuffisant, et deux délais de confirmation différents. Nous pouvons voter sur cette base, si vous voulez.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tu veux faire voter en commun le poumon et la thyroïde, je ne suis pas d'accord.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Moi non plus. Je voudrais deux votes.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Nous pouvons les voter séparément.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je voudrais juste une précision. Si nous mettons un SMR insuffisant, les ATU sont-elles possibles ou est-ce qu'elles tombent ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, de toute façon c'est fini jusqu'il y a l'AMM. Il y a la question de maintenir des ATU nominatives. Cela reste quand même très compliqué.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si nous mettons un SMR insuffisant et qu'ils ont l'AMM, qu'est-ce que cela veut dire ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Que le médicament ne sera pas remboursé.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Mais les patients pourront l'avoir.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais il faut se le payer.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il faudra inclure les patients dans les essais.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est une incitation à faire des essais, alors.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Sauf qu'il n'y en aura pas en deuxième ligne. Là, pour le poumon, nous discutons de deuxième ligne.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je rappelle qu'il y aura 3 votes, puisque pour le cancer de la thyroïde il faut distinguer le médullaire du différencié.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais je proposais de le voter en miroir. Nous pouvons voter le poumon, puis la thyroïde avec miroir, si vous êtes d'accord. Allons-y.

Sarah Koné, pour la HAS.- Cela paraît bizarre, parce que c'est une indication vraiment à part. Après, ils ne la revendiquent pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est pour cela que j'aurais bien fait 3 votes distincts, parce que c'est vraiment une indication dans le non médullaire avec une indication à part.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne sais pas. Si on fait le cancer de la thyroïde, on commence par le médullaire, et en miroir c'est le non médullaire, du coup.

Pierre Cochat, le Président.- Cela ne me choquait pas.

Sarah Koné, pour la HAS.- Enfants et adultes regroupés ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est à voir.

Pierre Cochat, le Président.- Comme ce sont des enfants de plus de 12 ans, au vu des données que nous avons, je crois même que nous n'avons pas le droit de les séparer, méthodologiquement. Nous n'avons rien. Nous n'avons aucune donnée.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui mais justement, c'est bien le problème.

Pierre Cochat, le Président.- Dans ce cas, il faut les séparer.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Potentiellement, pour suivre les avis des rapporteurs, oui il y aurait donc quatre votes. C'est la slide de notre chef de projet.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous votons sur le tableau ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, ce n'est pas mal.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Sur la première question, il n'y a rien à voter puisqu'ils ne demandent rien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous êtes obligés de voter quand même.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est l'AMM.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Quand on met « indication : non », si on coche « adulte », c'est non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est-à-dire qu'ils ne demandent pas le remboursement, et néanmoins ils ont l'AMM. Or, vous vous prononcez dans l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Ils ne l'ont pas demandé, mais nous devons nous prononcer.

Michel Cranet, le Vice-Président.- C'est suffisant ou insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Excusez-moi, les SMR conditionnels sont-ils forcément importants ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, ils peuvent être ce que l'on veut. Le seul impératif, c'est l'ASMR.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Vu nos discussions, nous pourrions considérer qu'il n'y a pas d'ISP, déjà.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que nous n'en avons pas parlé, mais il n'y a pas d'ISP.

Claude Daubert, membre de la CT.- Ils ne le revendiquent pas.

Michel Clanet, le Vice-Président.- En clair, nous votons pour l'absence d'ISP, comme cela nous ne serons pas gênés par ça.

Pierre Cochat, le Président.- Sur toutes les indications globalement ? D'accord. Nous faisons un tour d'ISP.

Bernard Guillot, membre de la CT.- De toute façon ils ne le demandent pas donc nous n'allons pas leur donner.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons quand même pris l'habitude de nous prononcer, quand nous le pouvons. C'est mieux. Non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si, vous pouvez bien sûr le mettre au vote, mais c'est vrai que là, la CT est assez unanime sur le fait que les données sont très faibles.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, bien sûr, mais formellement nous allons le voter. Nous mettons au vote d'abord l'ISP global.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pierre, tu mets au vote l'ISP global, et nous enchaînons sur le SMR suffisant ou insuffisant dans le non-médullaire.

Pierre Cochat, le Président.- Nous suivons la diapositive, sauf que nous commençons par l'absence d'ISP. C'est d'abord l'ISP, puis le cancer de la thyroïde non médullaire, puis le cancer médullaire de la thyroïde, et enfin le cancer bronchique non à petites cellules.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous ne faisons pas tous les votes d'un coup, là. Nous faisons que les deux premiers ?

Pierre Cochat, le Président.- Ce serait peut-être pas mal de tout faire. Cela va être long par votant, mais ce sera peut-être plus rapide.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Tout d'un coup, cela va être compliqué.

Pierre Cochat, le Président.- Tu préfères que nous fassions en plusieurs fois, Élisabeth ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Ne perdons pas de temps. Nous commençons par l'ISP pour tout le monde.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour l'absence d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Cela va rallonger, mais Mathilde propose que nous votions d'abord pour chacun entre un SMR suffisant ou insuffisant, sinon cela va biaiser la deuxième partie du vote. Je crois que c'est important. Nous votons suffisant ou insuffisant pour le cancer de la thyroïde non médullaire. Cela va être simple, ce le sera moins pour les autres.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 1 voix pour un SMR suffisant et 21 voix pour un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc insuffisant pour le non médullaire, et nous pouvons passer au médullaire.

Pierre Cochat, le Président.- Est-ce que nous ne ferions pas d'emblée suffisant ou insuffisant chez enfants et adultes ? Vous dites suffisant ou insuffisant pour adultes puis ensuite pour enfants.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pour l'enfant, sommes-nous vraiment obligés de parler de 12 ans ? Si nous montons à 16 ans, même si la fréquence est très faible, elle est peut-être plus importante à partir de 16 ans.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Ce n'est pas l'AMM.

Julien Péron, membre de la CT.- Ce n'est pas l'AMM et nous n'avons pas de données.

Pierre Cochat, le Président.- Nous sommes obligés de voter sur l'AMM, Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et donc forcément sur les 12 ans ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous commençons par les adultes, suffisant ou insuffisant dans le médullaire, puis les enfants, suffisant ou insuffisant dans le médullaire.

Pierre Cochat, le Président.- Dans un même vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR suffisant chez l'adulte, 13 voix pour un SMR suffisant chez l'enfant et 9 voix pour un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela veut dire que nous pouvons remettre au vote les patients adultes et enfants.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Nous allons faire deux votes séparés. Quoique pas forcément, qu'est-ce qui t'arrange, Élisabeth ? Est-ce que nous séparons les adultes et les enfants ? Allez, nous les regroupons.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Nous n'avons pas forcément envie de mettre la même ASMR pour les deux.

Pierre Cochat, le Président.- Bien sûr, nous exprimons deux votes, mais en même temps. Nous faisons en un même vote le SMR et l'ASMR des adultes, puis le SMR et l'ASMR des enfants.

Julien Péron, membre de la CT.- L'ASMR est V par définition, non ?

Pierre Cochat, le Président.- Si nous votons un conditionnel, oui.

Julien Péron, membre de la CT.- Nous ne sommes pas obligés ?

Pierre Cochat, le Président.- On n'est obligé à rien. Nous suggérons.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous êtes invités à respecter votre doctrine.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant l'adulte, nous avons un SMR conditionnel important pour 4 voix, modéré pour 3 voix, et faible pour 15 voix. Concernant l'ASMR, nous avons 22 voix pour une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Chez l'enfant, nous avons 4 voix pour un SMR conditionnel important, 1 voix pour un SMR modéré, 14 voix pour une SMR faible, et 3 abstentions. Cela veut dire que l'adulte et l'enfant sortent avec un SMR conditionnel faible. Sur l'ASMR, je te laisse reprendre la main, Élisabeth.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- J'ai 19 voix pour une ASMR V et 3 abstentions pour l'enfant.

Sarah Koné, pour la HAS.- Pareil, j'ai 19 ASMR V et 3 abstentions chez l'enfant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, en tout cas il y a eu 3 abstentions.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. Cela se termine donc avec un SMR faible conditionnel pour adultes et enfants, plus une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela. Maintenant, nous passons au cancer bronchique non à petites cellules.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 17 voix pour un SMR suffisant et 5 voix pour un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un SMR suffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons donc le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 4 voix pour un SMR important, 2 voix pour un SMR modéré, 13 voix pour un SMR faible et 3 abstentions. Nous avons 19 voix pour une ASMR V et 3 abstentions.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un SMR conditionnel faible, avec une ASMR V. Il faut juste que nous discutons de la conditionnalité, parce qu'autant dans le poumon c'est assez clair que c'est conditionnel à la réalisation de la phase 3 et à ses résultats en première ligne, avec des résultats attendus pour 2023, mais pour la thyroïde, est-ce conditionnel aux résultats de la phase 3 et à la mise en place d'une comparaison versus cohorte externe, ou juste à la phase 3 ?

Pierre Cochat, le Président.- Cela va conditionner le délai, parce que si on demande une cohorte externe, c'est pour aller plus vite. C'est un peu cela. Soit nous demandons une cohorte externe parce que nous voulons aller plus vite, soit nous attendons 2025, ce qui est un peu loin.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut vous projeter sur le fait que si vous demandez une conditionnalité versus cohorte externe, ce qui aurait un intérêt pour réduire le temps de l'incertitude, il faut envisager que si vous ne l'avez pas, il faudra dégrader le SMR dans l'attente de la phase 3. Ce serait la conséquence.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Julien Péron, membre de la CT.- Il faut être droit dans nos bottes, si nous demandons une étude comparative. Il faut la demander.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui mais je pense que nous pouvons la demander en même temps que les résultats de la phase 3. Ce sera à 1 an près. Personnellement, j'attendrais la phase 3 et le reste, pour voir tout en même temps.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est quand même dans très longtemps, du coup.

Pierre Cochat, le Président.- Moi je dirais une comparaison avec une cohorte externe et un résultat dans 3 ans mais bon. J'aimerais bien l'avis des oncologues là-dessus.

Julien Péron, membre de la CT.- Je suis d'accord, surtout que je ne vois vraiment pas de raison pour laquelle ce serait non faisable.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai le même avis.

Stéphane Basse, membre de la CT.- Après, est-ce que cela ne dépend pas de la réponse du laboratoire ? Est-ce que nous ne pourrions pas dire « sous réserve des résultats de la cohorte », et si ces résultats sont non disponibles en 2025, nous prendrons les résultats de la phase 3. C'est à eux de voir s'ils veulent aller plus vite.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce que vous allez annoncer, c'est un délai de réévaluation. Si vous réévaluez dans 2 ans en disant que vous conditionnez votre SMR à ces résultats, s'ils ne sont pas là il faudra prendre une sanction dans l'attente de la phase 3. Vu que vous avez mis un SMR faible, la sanction serait un SMR insuffisant.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui, mais on parle de dire que l'on va leur laisser 3 ans, ce qui nous amène à 2024 en sachant que nous aurons la phase 3 en 2025. Cela a-t-il vraiment un sens de ne pas tout réévaluer en même temps ?

Julien Péron, membre de la CT.- Un délai de 3 ans me paraît long pour produire des données externes.

Patrick Dufour, membre de la CT.- En principe cela va assez vite.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est l'avantage. Nous pourrions presque dire 2 ans. Nous sommes en 2021, nous pourrions demander fin 2023.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je vous invite quand même à mettre 3 ans parce que le délai que vous annoncez est le délai dans lequel vous devez sortir l'avis. Cela implique que le laboratoire ait déposé le dossier, que nous ayons eu le temps de l'instruire et que la phase contradictoire ait eu lieu, ce qui prend bien 6 mois. Je vous invitais bien à dire « dans un délai maximal de 3 ans ». Cela veut dire que concrètement, vous attendez le dépôt des résultats dans 2 ans à partir de maintenant. Si vous demandez la réévaluation dans 2 ans, vous attendez les résultats pour un dépôt dans 1 an, ou 1 an et demi. Derrière, il faut couvrir le temps de l'instruction.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, c'est conditionnel à la mise en place d'une étude comparative versus cohorte externe, avec réévaluation dans un délai maximal de 3, et vous pouvez aussi ajouter « et réévaluation annoncée dès lors que la phase 3 sera disponible », mais c'est cumulatif. C'est cela ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, cela me va. Les cancérologues rapporteurs sont-ils d'accord ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, cela me va.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Peut-être peux-tu demander s'il y a une opposition pour que nous soyons certains d'avoir bien la majorité.

Pierre Cochat, le Président.- Personne ne s'oppose à cela ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Cela aura été sportif. Nous passons au dossier suivant ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons déjeuner.