



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 juin 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. ROZLYTREK – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une demande d'inscription sur les deux listes, puisque c'est une voie orale aussi. L'indication AMM est le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK :

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et non précédemment traités par des inhibiteurs de NTRK ;
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

L'AMM le place en traitement de recours. Ce sont donc toutes les tumeurs solides avec la présence de cette fusion du gène NTRK, et quel que soit le type histologique.

Le laboratoire ROCHE, pour ce dossier, sollicite un remboursement uniquement dans la population adulte. La sous-population pédiatrique à partir de l'âge de 12 ans qui est mentionnée dans le champ de l'AMM n'est pas sollicitée au remboursement par le laboratoire.

La CT, dans ce contexte, a déjà évalué il y a un an, en juillet 2020, un autre produit ciblant cette anomalie, le VITRAKVI, larotrectinib. Il y a un avis qui date du 9 juillet 2020 et qui a une indication complètement superposée à celle que nous voyons aujourd'hui. Pour le dossier de BAYER, le VITRAKVI, la CT a attribué un SMR modéré uniquement dans le fibrosarcome infantile et les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK, localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute. La CT n'a pas donné de remboursement pour les autres indications pédiatriques, donc les tumeurs solides pédiatriques avec la fusion NTRK, et pas de remboursement dans les tumeurs solides chez l'adulte.

Pour revenir au dossier ROZLYTREK, même si le laboratoire ne sollicite pas le remboursement pour la pédiatrie, je voulais vous faire un petit résumé de ce que l'AMM a évalué en pédiatrie. L'efficacité de ROZLYTREK chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus a été fondée sur une extrapolation des données issues de 3 essais cliniques monobras chez des patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK, les études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2, et des données d'efficacité et de pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques inclus dans l'essai STARTRK-NG.

L'évaluation de la réponse, évaluée par un comité de relecture indépendant, a concerné 5 enfants, tous âgés de moins de 12 ans, entre 4 mois et 9 ans. Or, le libellé de l'AMM que je vous ai lu au départ concerne les enfants à partir de 12 ans. Dans le cadre des données qui ont fondé l'apport de ce produit en pédiatrie, c'était plutôt des enfants âgés de moins de 12 ans, et c'était 5 enfants qui avaient des tumeurs solides. Il y en avait 3 avec des tumeurs solides, et 2 patients étaient atteints de tumeur cérébrale.

Je vous cite juste pour information ce qui a été évalué. Cette analyse a suggéré 2 réponses complètes, pour le glioblastome épithélial et le fibrosarcome infantile, et 3 réponses partielles pour le gliome de haut grade, le fibrosarcome infantile et le mélanome métastatique. Les réponses notées étaient en cours chez 4 patients parmi les 5 évalués jusqu'à la dernière évaluation qui était disponible. Cela concerne donc une indication qui n'est pas sollicitée, mais c'était juste pour avoir une idée de ce qui a été évalué.

Maintenant, nous revenons à notre dossier pour lequel le remboursement est sollicité. C'est chez l'adulte, avec toutes les tumeurs solides quelle que soit l'histologie. Les données sont fondées sur l'étude pivot STARTRK-2. C'est une étude basket qui a inclus 6 cohortes :

- la cohorte 1, avec le cancer bronchique non à petites cellules ROS1 positif, qui n'est pas notre sujet aujourd'hui ;
- la cohorte 2, avec la tumeur solide NTRK 1/2/3, qui est le sujet qui nous concerne ;
- la cohorte 3, avec le cancer bronchique non à petites cellules ALK+ antérieurement traité par crizotinib ;
- la cohorte 4, avec les autres tumeurs solides ALK+ ;
- la cohorte 5, avec le cancer bronchique ROS1+ antérieurement traité par crizotinib ;
- la cohorte 6, avec les autres tumeurs solides ROS1+.

La présente demande d'inscription concerne la cohorte 2, avec un total de 71 patients inclus. Quand on regarde quel est le profil des patients qui étaient inclus, en termes de tumeurs, les cancers les plus fréquents étaient les suivants :

- les sarcomes, à 21,6 %, qui représentent 15 patients ;
- le cancer du poumon, à 17,6 %, qui représentent 12 patients ;
- les tumeurs des glandes salivaires, à 17,6 % ;
- le cancer de la thyroïde, à 9,5 %, qui concernent 7 patients ;
- le cancer colorectal, à 9,5 %, donc également 7 patients ;

Le cancer du sein, qui concerne 5 patients.

La plupart des patients, 97,3 %, exprimaient une fusion du gène NTRK détectée par séquençage de nouvelle génération, et 2,7 % des patients exprimaient une fusion du gène NTRK détectée par d'autres tests, basés sur l'acide nucléique. Pour ce dossier, je laisserai nos experts revenir sur les résultats de cette cohorte qui nous intéresse, qui englobe environ 70 patients. Les deux experts cliniciens sont Patrick Dufour et Julien Péron. Nous n'avons pas de méthodologiste interrogé pour cette évaluation.

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

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je ne vais pas reprendre les généralités qui ont été très bien citées par le chef de projet. En ce qui concerne les résultats de l'étude, cela a été souligné, c'est très clairement une étude basket, avec plusieurs cohortes à l'intérieur selon le type de tumeur, avec un faible effectif. Il y a quelques cohortes avec des pathologies dans lesquelles il y a plus de 10 patients, mais pour la plupart c'est inférieur à 7 ou 6 patients par cohorte. L'autre problématique, dans l'interprétation des résultats, c'est qu'on n'a pas de précision vraiment très claire sur les traitements antérieurs, et quant à savoir si effectivement ces patients étaient en impasse thérapeutique ou pas. La plupart avaient eu de la chimiothérapie. Quelques-uns, 11 %, avaient eu de l'immunothérapie, des thérapies ciblées dans 23 % des cas et de l'hormonothérapie dans 13 %. Par exemple, dans le cancer du sein, on ne sait pas exactement où ils en étaient, pour les patients, sous hormonothérapie, dans les types de traitements.

Concernant les résultats, ils ont un taux de réponse objective important, à 63,4 % dont 7 % de rémissions complètes, et une durée de réponse d'environ 13 mois, avec une survie sans progression de 11,8 mois et une survie globale de 23,9 mois.

En ce qui concerne les localisations cérébrales, 62 % n'avaient pas progressé au niveau cérébral, mais ils n'avaient pas de métastases auparavant. Pour ceux qui avaient des localisations cérébrales, un faible effectif de 15 patients, 7 étaient répondeurs, avec une durée médiane de réponse de 17 mois.

Il y a des données de qualité de vie, mais c'est une étude ouverte, donc c'est un peu compliqué. Ces données de qualité de vie ne montrent pas de détérioration apparemment de la qualité de vie.

En ce qui concerne la tolérance il y a quand même des toxicités, puisque les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 concernent 68 % de patients, dont 38 % sont reliés au traitement. Il y a eu des événements qui ont entraîné l'arrêt du traitement chez 6,2 % de patients, ou une réduction de dose chez 28 %. Il y a 8 décès, avec une incidence de 7,7 %. Les principaux effets secondaires importants, c'est-à-dire de grade supérieur à 3, sont l'anémie, la fatigue, des troubles pulmonaires dont des embolies pulmonaires, des infections et des diarrhées.

8 décès sont liés à un événement indésirable grave : insuffisance respiratoire aiguë, arrêt cardiorespiratoire, pneumonie, sepsis, mort subite, arrêt cardiaque, dont 2 sont reliés au traitement par l'investigateur, la mort subite et l'arrêt cardiaque.

Il y a des événements indésirables d'intérêt particulier, avec des troubles cognitifs, des troubles visuels, des troubles de type ataxie, des neuropathies et des syncopes.

Il n'a pas été observé d'allongement du QT.

Nous avons une tolérance qui est quand même médiocre, puisque nous avons 38 % d'événements indésirables supérieurs à 3. Il y a également tous ces troubles neurologiques.

Au total, nous sommes face à une étude basket comme nous en avons connu sur l'étude antérieure concernant le VITRAKVI, avec un taux de réponse qui est intéressant, à plus de

60 %, une durée de réponse qui semble importante, et une tolérance quand même moyenne. La grosse difficulté, c'est qu'il s'agit du même dossier qu'auparavant, c'est-à-dire que nous avons une étude qui est non comparative, transtumeurs, avec des effectifs parfois faibles, puisque pour certaines pathologies il y a moins de 6 patients, et dans des tumeurs qui sont quand même fréquentes, le sein, le cancer colorectal, gastrointestinal, le cancer gynécologique. Il n'est pas clair, à la lecture du dossier, si ces patients sont réellement en impasse thérapeutique, dans la mesure où nous n'avons pas de précision sur la nature des traitements antérieurs pour chacun des patients. Nous avons l'ensemble des traitements qui ont été donnés mais nous ne les avons pas par patient, et nous ne savons pas où ils en sont dans leur traitement.

Comme nous l'avions dit pour VITRAKVI, une étude comparative est difficile, compte tenu de la rareté de ce réarrangement, mais il peut être possible de la mener avec des séries appariées, comme nous l'avons évoqué dans nos recommandations publiées récemment.

Le concept est intéressant. Il est probablement destiné à se développer, mais nous avons une extension des indications dans beaucoup de tumeurs sans connaître la certitude du bénéfice individuel compte tenu de l'hétérogénéité des patients, en termes de type de tumeur, de stade, de traitements antérieurs et de comorbidités, et des stratégies thérapeutiques antérieures. Nous n'avons pas de bras comparateur, puisque c'est une étude non comparative. De ce fait, nous sommes très loin des niveaux de preuve exigés pour les évaluations des études de phase 2 plus classiques et des études de phase 3 des thérapies ciblées. Les éléments essentiels de la doctrine pour les études basket que nous avons publiée récemment ne sont pas réunis.

Il serait donc nécessaire d'avoir :

- des effectifs plus importants dans les différentes cohortes, avec des critères d'inclusion plus stricts, permettant une meilleure homogénéité des patients inclus ;
- un suivi à plus long terme ;
- un bras contrôlé.

Il faut cependant remarquer que le taux de réponse est élevé. Elle apparaît précocement chez les répondeurs et la réponse semble prolongée, avec des taux de survie à 1 an et 2 ans qui sont très prometteurs. Les résultats chez les patients avec métastases cérébrales sont également intéressants, mais dans le cas particulier, même si l'on raisonne comme une seule étude de phase 2 portant sur 71 patients, et en attendant des résultats sur des effectifs plus importants avec un bras comparateur et sur le long terme, en termes d'efficacité et de robustesse, les données que nous avons sont trop faibles pour démontrer avec robustesse un bénéfice net de ce traitement. Nous nous retrouvons donc dans la même problématique qu'avec VITRAKVI il y a 1 an, et pour moi, la conclusion est la même, c'est-à-dire que c'est un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. C'est bien en accord avec ce que nous avons écrit sur les essais basket. Julien ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je ne vais évidemment pas tout répéter. Je vais juste essayer de me concentrer sur les points non abordés. La problématique, qui est la même que celle discutée il y a 1 an, est celle de la très faible connaissance de l'histoire naturelle de ces tumeurs avec fusion NTRK. Ce que nous savons et qui est bien documenté, c'est qu'il s'agit d'une anomalie qui a un caractère oncogénique, qui est retrouvée de façon rare dans des cancers fréquents et de façon très fréquente dans des cancers rares.

Les données que nous avons pour essayer d'imaginer l'effet pronostic de cette anomalie génétique reposent sur des données historiques d'études rétrospectives de faible effectif dans le cancer du côlon et dans le cancer thyroïdien, qui évoquaient plutôt un caractère péjoratif.

[inaudible – coupure - 2:50:46], qui est un des types de cancers dans lesquels on retrouve de façon très fréquente ce type d'anomalie. C'est un cancer qui est plutôt de meilleur pronostic, en tout cas au stade localisé, que les autres cancers triple négatif, parce que ce sont des cancers qui sont essentiellement triple négatif ou avec une très faible expression des récepteurs aux œstrogènes.

Évidemment, il est très étonnant d'avoir des médicaments qui agissent ciblant une anomalie dont on connaît mal l'effet sur le pronostic et sur l'histoire naturelle de la maladie. Les industriels le justifient en disant qu'ils ont essayé, mais que finalement, comme le fait d'aller rechercher en RNA-seq l'anomalie génétique nécessite d'avoir du matériel de bonne qualité et du matériel congelé, ils n'ont a priori pas réussi à le faire.

La réalité, aujourd'hui, c'est qu'il est difficile de constituer ces bases parce que d'une part les maladies sont rares, et c'est notamment rare au stade métastatique, et d'autre part parce qu'il n'y a pas de recherche systématique pour l'instant. C'est-à-dire qu'en gros, les plateformes de biologie moléculaire savent le faire sur demande, principalement dans les gros centres, mais ce n'est pas remboursé par la Sécurité sociale. Par conséquent, le dépistage de cette anomalie est loin d'être systématique, en tout cas dans les cancers fréquents.

Pour les données disponibles, je vais juste rappeler les principales. C'est un taux de réponse à 63 %, ce qui est du même ordre de grandeur, même si c'est un peu en dessous, que ce qui a été vu avec le larotrectinib. Surtout, ce qui est intéressant et ce qui explique l'enthousiasme de la communauté sur cette molécule, c'est que les réponses sont prolongées. Là aussi, on est plutôt un peu en dessous de ce qui a été vu il y a 1 an avec le larotrectinib, mais avec des durées médianes de réponse d'environ 13 mois et une médiane de survie sans progression de 12 mois, ce qui est très bien, en tout cas chez les patients qui sont en progression et qui n'ont pas d'alternative thérapeutique, ce qui évidemment n'est comparé à rien. Les comparateurs seraient multiples, vu la diversité des pathologies incluses.

Ce qui m'embête beaucoup dans ce dossier, c'est qu'il n'y a pas de plan de développement comparatif prévu. C'est-à-dire qu'en gros, l'histoire, en tout cas au niveau des essais comparatifs, va s'arrêter là. Il va y avoir des données rétrospectives et prospectives sur des cohortes de patients avec fusion NTRK qui vont permettre de regarder de façon non comparative l'évolution des patients, qu'ils soient ou non traités par inhibiteur de NTRK. Ce ne sera pas un essai randomisé, ou quelque chose comme cela.

Il y a également les études dites « umbrella », c'est-à-dire avec un test moléculaire réalisé au début, et où les patients sont traités en fonction de l'anomalie génétique de façon non comparative, en cohortes non comparatives, par le traitement ciblant l'anomalie, donc cela n'apportera pas nécessairement de niveau de preuve supérieur à ce que nous avons actuellement.

En conclusion, le design de l'étude, presque plus que celui du larotrectinib, est clairement un design d'essai de phase précoce. C'est-à-dire que les critères d'inclusion étaient vraiment extrêmement larges, comme on peut le voir dans des essais de phase précoce. Il n'y avait pas spécialement de tentative d'homogénéiser la population. Je pense que cela a été conçu et imaginé comme un essai de phase précoce qui devait déboucher sur un essai ultérieur, et qu'en fait le développement s'est arrêté face aux taux de réponse qui ont été jugés suffisants pour les agences FDA et EMA.

Du coup, on se retrouve avec un traitement très prometteur, qu'il me semble honnêtement très compliqué de ne pas envisager en tant que clinicien, en tout cas chez des patients qui n'ont pas d'alternative thérapeutique. Il est évident qu'en cas d'alternative thérapeutique, la question est tout à fait différente et les données sont insuffisantes pour le positionner avant une alternative pertinente. La quantité d'effet est évidemment impossible à évaluer.

Pour prendre en compte la complexité du dossier du point de vue du développement, c'est la grande difficulté à identifier ces patients du fait de la rareté et du fait que la grande majorité ne soit pas dépistée, ce qui explique d'ailleurs le nombre relativement faible de patients inclus dans l'étude alors que l'étude est ouverte depuis 2015 et est internationale.

J'aimerais bien, enfin, puisque maintenant l'histoire commence à dater, voir apparaître de vraies données qui permettent de caractériser l'histoire naturelle de la maladie, pour au moins pouvoir répondre à la question de savoir si une fusion de NTRK est associée ou non à un mauvais pronostic, en tout cas dans les cancers fréquents. Pour l'instant ces données n'existent pas et je pense que s'il y avait un investissement suffisant, celles-ci pourraient être générées.

À la lumière de tout cela, c'est encore un peu du compassionnel, mais il me paraît compliqué d'imaginer qu'en France on ne puisse pas disposer de ces traitements qui sont quand même des promesses très sérieuses, avec des taux de réponse vraiment impressionnants et des réponses prolongées, et ce que je dis est vrai pour larotrectinib comme pour entrectinib. Il me paraît compliqué d'imaginer qu'il n'y ait jamais d'accès en France à ce type de traitement. Évidemment, ce serait en l'absence de toute alternative thérapeutique efficace que l'on pourrait imaginer le positionner.

Ce que je dis est évidemment en contradiction avec l'évaluation il y a 1 an de larotrectinib, et obligerait du coup à rappeler le larotrectinib, qui a à peu près le même niveau de données, voire des chiffres un peu meilleurs.

L'argument qui me semble quand même valable, c'est que c'est le deuxième qui retrouve à peu près les mêmes résultats. Les deux dossiers se confortent donc l'un et l'autre, en termes de démonstration d'efficacité. Du coup, maintenant nous avons les deux, il n'y aura pas beaucoup d'histoire en plus derrière, donc je trouve compliqué d'imaginer qu'il n'y ait pas

d'accès à ces traitements en France. Il est très difficile de savoir exactement ce qu'il se passe dans tous les pays, mais j'ai discuté avec des collègues à l'international et j'ai l'impression que maintenant, au moins un des deux est disponible [inaudible – coupure - 2:58:14]. Évidemment, vu le niveau de preuve, ce serait avec l'évaluation la plus faible possible.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a plusieurs questions et commentaires. Étienne ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Merci pour les deux expertises. Je voulais juste rappeler, comme je l'avais déjà fait la dernière fois, que la commission avait reconnu de façon assez importante le risque que l'on prenait dans l'évaluation des essais basket. C'est quand même pour cette raison que nous avons fait évoluer la doctrine. Dans ce dossier comme dans les autres, nous n'avons toujours pas d'information sur l'influence pronostique éventuelle de la fusion et sur le fait de savoir si cette influence est homogène parmi les cohortes. C'est toujours non comparatif. Il n'y a même pas de comparaison indirecte. Le critère de jugement reste fragile.

Je pense que cela ne sert vraiment à rien de faire évoluer la doctrine si c'est pour laisser toujours aux industriels la possibilité d'avoir accès au remboursement sans qu'ils utilisent des critères que nous avons définis. Nous devons juger le dossier. Je suis d'accord, le médicament est peut-être intéressant, mais nous ne sommes pas en capacité de donner un SMR suffisant à la molécule. Ce ne sera pas la première fois qu'un éventuel bon médicament est mal évalué. Là, clairement, nous n'avons pas les critères que nous nous sommes donnés tous ensemble après avoir bien travaillé. Je rejoins Patrick, je serais pour un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr, si nous nous calquons sur ce que nous avons écrit. C'est vrai aussi, pour donner raison à Julien, que le recrutement est extrêmement difficile. Malgré tout, je crois qu'il faut en rester à ce que nous avons écrit. Personnellement, je reste fidèle à cela.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut se rappeler ce que nous avons écrit, comme le dit Étienne. Par ailleurs, Julien, tu dis toi-même que le test compagnon, qui fait partie des critères que nous avons mis dans nos exigences, ici n'est pas validé et reste extrêmement imprécis. Nous avons donc toutes les façons de dire que nos critères ne sont pas remplis.

Julien Peron, membre de la CT.- Pour commenter là-dessus, je ne dirais pas qu'il n'est pas validé. Il n'est pas disponible à l'échelle du territoire, dans le sens où il n'est pas réalisé. Par contre, je ne suis pas biologiste moléculaire, mais pour faire du RNA-seq pour identifier NTRK, ils ont l'air assez à l'aise. Le seul problème, c'est qu'il faut du matériel frais ou congelé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais nous n'avons absolument pas de validation interne du test. Nous ne connaissons pas les limites de ce test, les déviations, etc. Pour le moment, ce test n'est pas quelque chose d'homologué.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je vais un peu dans le même sens. Contrairement au dossier précédent, où le compassionnel pouvait être justifié par la toute dernière ligne et les patients en impasse thérapeutique totale, ici, pour le coup, nous avons très peu

d'informations sur ce que ces patients ont déjà eu, l'état dans lequel ils sont, etc. Le dossier est très embryonnaire. Les séries sont toutes petites, le rôle de la fusion de NTRK selon les patients de la cohorte n'est pas connu. Nous avons beaucoup trop d'interrogations et beaucoup trop d'entorses à la doctrine que nous avons écrite pour le retenir. Je ne retiendrais même pas le compassionnel dans ce dossier. Ce dossier est totalement insuffisant, et il faut que nous restions cohérents avec ce que nous disons et ce que nous écrivons.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Tout à l'heure, le chef de projet a parlé d'études chez des enfants de moins de 12 ans, avec en particulier 1 patient qui avait un glioblastome et qui aurait bien répondu. Je voulais savoir si dans la cohorte qui est présentée il y avait des glioblastomes ou si c'était plutôt des métastases de cancers d'autres localisations. Autrement dit, est-ce que les glioblastomes pourraient répondre à ce type de traitement ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je suis en train de vérifier. S'il y en avait, il n'y en avait pas beaucoup. J'ai fait la liste de ceux qui étaient fréquents, et il n'y avait pas beaucoup de glioblastomes. Néanmoins, indépendamment, toutes les autres tumeurs répondent très bien. Il y a des réponses complètes.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si les glioblastomes répondent, c'est quand même impressionnant, non ? Je ne sais pas.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je ne crois pas qu'il y ait de glioblastome.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord.

Julien Peron, membre de la CT.- Ils ont créé une analyse spécifique sur les métastases cérébrales, qui montrait un taux de réponses intracérébrales autour de 50 %. Je n'ai pas de notion de glioblastome non plus. J'ai du mal à affirmer qu'il n'y en avait aucun, mais en tout cas s'il y en avait, il y en avait très peu.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je ne sais pas si le chef de projet est là. Le glioblastome, ce n'est que dans les données de la pédiatrie chez l'enfant.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Effectivement, pour les réponses intracrâniennes, cela concernait des tumeurs solides avec localisation cérébrale associée. Ce n'était pas purement glioblastome.

Julien Peron, membre de la CT.- Je suis sur le tableau. Je confirme qu'il n'y avait pas de glioblastome.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y avait pas de tumeur primitive cérébrale.

Pierre Cochat, le Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis mal à l'aise et j'ai l'impression d'être pris en otage par les industriels.

J'avais deux petites questions annexes. Quelle est l'homogénéité du taux de réponse ? Je crois qu'il y a 5 ou 6 cancers du poumon. Par exemple, les cancers du poumon répondent-ils aussi bien que les autres, etc. ? Sommes-nous devant une réponse homogène de type transcourant, transtumeur, ou y en a-t-il qui répondent mieux que d'autres ? C'est une question accessoire.

Sinon, je me sens mal à l'aise parce que ce dossier est plus mauvais que celui que nous avons vu l'année dernière. Par exemple, si j'ai bien compris, c'est une analyse intermédiaire arrêtée en 2018, c'est-à-dire il y a 3 ans, sur un faible nombre de patients et je pense que l'industriel aurait au moins les moyens de nous donner une mise à jour. Nous sommes donc devant un dossier encore plus fragmentaire que celui de l'année dernière. Par contre, nous sommes devant des thérapeutiques ciblées avec un taux de réponse en ligne avec celui des thérapeutiques ciblées.

D'un autre côté, c'est vrai que nous avons tous souscrit au papier que nous avons écrit, mais j'ai vraiment l'impression que nous sommes pris en otage parce que le fait de dire non ferait que des patients qui seraient susceptibles de répondre n'en bénéficieraient pas, et nous avons l'impression que c'est notre faute alors que c'est en fait également la faute d'un développement qui est nul. Je suis mal à l'aise, parce que j'entends ce que dit Julien Péron. Or, je trouve que nous aurions pu également appliquer ce que dit Julien Péron au médicament de l'année dernière, donc je suis vraiment très mal à l'aise.

Julien Peron, membre de la CT.- Pour répondre sur l'homogénéité, je suis allé dans l'article, où ils montrent le waterfall plot. En gros, quand on regarde le waterfall plot par type de tumeur, cela a l'air de marcher peut-être un peu moins bien dans les cancers colorectaux et dans les sarcomes, mais il y a quand même de bonnes réponses chez certains patients. C'est vraiment un gros « peut-être ».

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voudrais illustrer la difficulté que pose ce dossier avec le cas particulier des cancers digestifs, et notamment du cancer du côlon. Au vu de l'incidence des cancers du côlon en France, environ 40 000 cas par an, et de cette mutation NTRK, qui est observée chez moins de 1 % des patients, on peut estimer qu'il y a entre 1 000 et 2 000 patients ayant un cancer du côlon qui seraient éventuellement éligibles, chaque année en France, à ces médicaments qui ciblent NTRK. Dans cette étude, il y a 7 patients avec des cancers du côlon. Peut-on légitimement se fonder sur 7 patients pour traiter, ne serait-ce qu'en France, un millier de patients ?

Par ailleurs, nous ne connaissons pas les traitements antérieurs de façon détaillée. Certes, un taux de 65 % de réponse est un taux prometteur, intéressant et tout ce que l'on veut, mais je rappelle quand même qu'en première ligne des cancers du côlon, avec une trichimiothérapie + biothérapie, nous avons des taux de réponse qui avoisinent les 75 %. Pour le cas singulier des cancers digestifs qui m'occupent, en tout cas, je suis extrêmement ennuyé et je ne vois pas de place à ce médicament sur les données actuelles.

Julien Peron, membre de la CT.- Ma réponse, ce serait en échec des traitements, c'est-à-dire en l'absence d'alternative. C'est vrai que dans le cancer du côlon, comme c'est une maladie fréquente, il y en a plusieurs.

Pierre Cochat, le Président.- À l'instar de ce que vient de dire Hugues, avons-nous une idée de la fréquence attendue des autres cancers ?

Julien Peron, membre de la CT.- Celui que je connais est le cancer sécrétoire du sein. C'est extrêmement rare, parce que cela représente 0,01 % des cancers du sein. Certes, le cancer du sein est une maladie fréquente, mais je n'en ai jamais vu un seul métastatique, parce que malgré leur caractère triple négatif, même en cas d'atteinte ganglionnaire au stade local, on a assez peu de récidives métastatiques, ce qui explique le faible nombre en tout cas pour le cancer du sein sécrétoire. Je me demande si cette problématique d'une fusion qui est présente mais pour laquelle on a beaucoup de mal à identifier des patients candidats à ce traitement ne serait pas liée au fait que dans la population des cancers métastatiques, qui serait donc la population éligible, l'incidence pourrait en réalité être encore plus faible.

Patrick Dufour, membre de la CT.- En ce qui concerne le cancer du sein, dans les inclusions il y avait des cancers sécrétoires pseudomammaires, dans lesquels le taux de présence de NTRK est élevé, mais il y a également des cancers du sein tout venant. Il y en a pas. De toute façon les cohortes sont toujours faibles. Là aussi, ils auraient pu avoir un nombre plus important. J'ai un peu de mal à savoir comment nous pourrions justifier une évaluation différente de celle que nous avons faite il y a 1 an.

Nous avons discuté pendant des heures. À l'époque, j'étais partisan du fait de raisonner sur une phase 2 globale, mais le problème c'est que nous n'avons pas de comparaison. Là, globalement, elle serait faisable, si on se mettait dans une situation telle qu'ils le disent. C'est-à-dire qu'en impasse thérapeutique, le contrôle est le soin de support. Il s'agirait donc de faire une étude versus soin du support dans l'impasse thérapeutique, et à ce moment-là nous aurions au moins des données un peu plus robustes. Là, nous n'avons même pas cela.

J'avais demandé au chef de projet qu'il regarde quels étaient les traitements antérieurs, et nous n'y comprenons pas grand chose. Il a été regardé dans le CSR, c'est d'une complexité folle. Dans le cancer du sein, beaucoup de patients n'avaient pas eu, en particulier ceux qui étaient hormonosensibles, toutes les thérapeutiques actuellement disponibles.

Pierre Cochat, le Président.- François ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Je voulais rappeler que nous avons accordé un SMR insuffisant pour le larotrectinib en première analyse, avant l'audition de BAYER, qui avait vraiment pas mal insisté sur la problématique des fibrosarcomes infantiles, et qui avait pas mal fait supposer que c'était une pathologie désespérée, avec des images insupportables, en jouant sur l'affectivité et les émotions associées à ces atteintes pédiatriques.

Je voudrais rapporter le contraste que j'ai éprouvé quand nous avons travaillé sur l'EPI, avec des données de registre pour ces mêmes fibrosarcomes infantiles, qui suggéraient un taux de survie vraiment très surprenant par rapport à l'impression que nous avons eue lors de la présentation de BAYER, avec des taux de survie à long terme de 80 % et plus.

Du coup, je trouve qu'il est assez insupportable d'avoir à juger des dossiers comme ceux-là sans que nous n'ayons des statistiques les plus fiables possibles sur les comparateurs et sur les cohortes de comparaison. Les laboratoires auront peut-être du mal à les mettre sur pied,

mais il faut exiger cela. Déjà, je trouve que ne pas faire du randomisé est toujours discutable. Ils se permettent de mettre des dossiers aussi complexes, et quelle que soit la question, ils ont les moyens, il ne faut pas exagérer. Il faut exiger du comparatif à partir de cohortes historiques les plus satisfaisantes. On s'aperçoit encore une fois, dans les EPI, que finalement ce n'est pas si dramatique que cela, ou alors je n'ai rien compris. C'est vraiment le sentiment que je garde du larotrectinib, c'est-à-dire que nous nous sommes fait couillonner.

Sarah Koné, pour la HAS.- Pour compléter, François, chez l'enfant vous l'avez pris dans le fibrosarcome, mais il y avait l'essai basket et une étude en plus, l'étude SCOUT. Il y avait une étude clinique en plus.

Pierre Cochat, le Président.- Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'ai un commentaire un peu général qui va un peu dans le sens de ce que disait François Gueyffier. Je voulais simplement souligner la puissance que peut avoir le dilemme éthique, quand nous avons à choisir sur un sujet de ce genre, sur notre propre objectivité. Je n'ai aucun doute que Julien Peron, dont je connais la rigueur, est tout à fait objectivement conscient que le dossier ne répond absolument pas à ce papier qu'il a lui-même écrit et validé, et en même temps il est dans la situation d'un clinicien confronté à un dilemme majeur, probablement favorisé, comme le disait François Gueyffier, par ce que font les laboratoires qui nous mettent de plus en plus dans cette situation.

Je vois que nous sommes tous confrontés, lorsque nous sommes dans cette situation, à des décisions dans lesquelles notre propre subjectivité va largement au-delà de la doctrine que nous défendons. Je crois qu'il faut que nous en soyons tous conscients. J'ai rencontré cette problématique à plusieurs reprises et même toi, François, à un moment donné, quand tu parlais de certains antidiabétiques, je crois que c'est un sujet sur lequel il faut que nous réfléchissions un peu.

Julien Peron, membre de la CT.- Je peux juste témoigner que je suis complètement d'accord sur le fait que les données sont évidemment très mauvaises, mais si jamais je voyais une perspective de données solides qui arrivent, je serais assez confortable. Là, la problématique, c'est que ne voyant pas de données solides arriver, la situation actuelle que nous avons, qui consiste soit à compter sur des essais cliniques soit en réalité de faire traverser la frontière aux patients, me semble non tenable à long terme. Je trouverais de mauvaise pratique oncologique, chez un patient dont je sais qu'il a cette anomalie, de ne pas lui expliquer qu'il y a des médicaments prometteurs.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tu sais également que tu n'as aucune preuve scientifique qui te démontre que c'est pertinent, et par conséquent, tu es en train de défendre quelque chose qui est purement une conviction de clinicien.

Julien Peron, membre de la CT.- J'ai une preuve de réponse, quand même, avec 60 % à 75 % de taux de réponse.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tu sais très bien que sans comparaison, tu ne peux pas affirmer que ce que tu vois est une réalité de l'efficacité du médicament.

Julien Peron, membre de la CT.- Comparé au soin de support, si.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tu n'as pas cette comparaison versus le soin de support.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut que nous essayions de nous calquer vraiment sur ce que nous avons écrit, parce que nous allons retrouver souvent ce cas de figure. J'en suis convaincu, parce que l'épidémiologie de ce type de cancer fait que nous allons nous retrouver de nouveau dans cette situation. C'était aussi l'intérêt d'écrire cette partie de la doctrine. François écrit « pourquoi ne pas exiger des données de suivi des cohortes où l'anomalie est très fréquente ? ». Oui, je pense que nous pouvons assortir notre avis de cela. Je suis d'accord.

François Gueyffier, membre de la CT.- Il aurait même été bien de les exiger en amont, que nous l'ayons sous les yeux maintenant. Encore une fois, nous avons des choses issues du travail sur l'EPI qui étaient à mon avis très discordantes par rapport à ce qu'avait suggéré le laboratoire. Si nous avons cela sous les yeux aujourd'hui, cela nous permettrait de l'analyser de façon approfondie et cela pourrait aider à prendre une décision, peut-être en focalisant le SMR sur ces cohortes où l'anomalie est très fréquente, comme les fibrosarcomes infantiles.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Regardez ce qu'a mis Sarah dans le tchat.

Pierre Cochat, le Président.- Veux-tu commenter un peu, Sarah ?

Sarah Koné, pour la HAS.- C'était pour répondre à Serge, puisqu'il demandait quelles étaient les conditions de l'AMM. En fait, c'est dans le document préparatoire. Il n'y a pas d'étude. Vous voyez que la condition, ce sont des analyses poolées.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est une analyse poolée, et il y a aussi le suivi. On nous montre les données d'il y a 3 ans, mais depuis de l'eau a coulé sous les ponts.

Julien Peron, membre de la CT.- Pour information, je n'ai absolument pas réussi à comprendre pourquoi nous n'avons pas de données plus récentes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- L'industriel fait preuve d'une légèreté dingue.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est à lui de poursuivre ses études. Ce n'est pas à nous.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons un dernier commentaire de Patrick.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai juste un commentaire. Je ne vois pas comment nous pourrions justifier une évaluation différente de celle que nous avons donnée au larotrectinib à 1 an.

Sur la partie comparative, c'est sur un essai umbrella, j'en avais parlé la dernière fois, il y a un essai umbrella qui est l'essai SHIVA, qui à partir d'une même tumeur faisait un panel de gènes et traitait patients selon le profil génomique. C'était une étude randomisée versus le meilleur traitement au choix du clinicien dans cette situation, et le résultat est qu'il n'y a pas de différence de PFS. On peut faire des études comparatives. Là, cela manque. En impasse thérapeutique, à ma connaissance, le comparateur ce sont les soins de support.

Pierre Cochat, le Président.- Si vous êtes d'accord, nous allons passer au vote. Je propose que nous votions d'abord entre suffisant et insuffisant. Je n'ai pas donné l'avis du Bureau, mais vous l'avez compris, c'était de suivre la doctrine et l'article, donc un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant, 1 voix pour un SMR suffisant et 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Pouvons-nous l'adopter sur table ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Non, c'est un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, absolument.

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