



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 mars 2022

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. Examen Inscription - GAVRETO (pralsétinib) CT-19653

M. CLANET, Vice-Président.- On passe à GAVRETO. Les rapporteurs sont Clémence et Serge. On a le droit commun le post-AMM, ensuite on a l'accès précoce. On va commencer par le droit commun.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, la demande d'inscription de GAVRETO, qui est du pralsetinib, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des collectivités.

En éléments de contexte, la spécialité GAVRETO était disponible en ATU de cohorte depuis mars 2021, dans l'indication en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique, non à petites cellules, localement avancé ou métastatiques, exprimant une fusion positive de RET, ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de sel de platine.

Le 18 novembre 2021, cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle. L'indication sur laquelle vous allez vous prononcer aujourd'hui, qui est l'indication AMM et en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, avancé, présentant une fusion positive de RET non précédemment traité par un inhibiteur de RET.

Le positionnement de GAVRETO, au vu de ce libellé d'indications, est à la fois en première ligne et en deuxième ligne, et plus.

Pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR faible et une ASMR V dans l'indication, au même titre que selpercatinib, le RETSEVMO, pour les patients qui nécessitent un traitement systématique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

Le dossier repose sur une étude de phase I, II, l'étude ARROW, qui est non comparative. Les co-critères de jugement principaux étaient le taux de réponse globale et la tolérance. Les résultats de l'étude seront repris par nos experts. Nous avons un taux de réponse globale de 68,5 % dans la population globale, composée à la fois de patients naïfs de tout traitement, ou précédemment traités. En termes de tolérance sur un échantillon de 281 patients, nous avons 75,4 % des patients qui ont rapporté au moins un effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3, et 59,1 % des patients qui ont rapporté au moins un effet indésirable grave.

Dans le cadre de cette AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude de phase III, AcceleRET-Lung, comparative versus chimiothérapie à base de platine au choix de l'investigateur, plus ou moins immunothérapie, chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules, métastatique RET+ et naïfs de tout traitement, donc en première ligne. L'analyse principale est attendue pour décembre 2024 et l'analyse finale pour décembre 2026.

Je vais maintenant laisser la parole à Clémence Basse et à Serge Kouzan pour l'expertise.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Très bien. On va parler d'une sous-population de cancers du poumon, qui ont une mutation de fusion qui est un peu analogue dans son mécanisme moléculaire à celle qui s'appelle ALK. C'est une mutation qui touche 2 % à peu près des cancers du poumon. L'histoire naturelle, pour le moment, est un peu floue dans la mesure où actuellement, et encore maintenant, par exemple dans les hôpitaux français, je ne parle pas des centres de référence, mais la recherche de mutations RET ne fait pas partie du panel *screenné* en première intention. Sauf si on est devant une personne non-fumeuse ou jeune, etc. Pour reparler de l'histoire naturelle de la maladie, il y a un biais puisqu'on fait souvent le diagnostic de la mutation RET alors que les gens ont peut-être eu déjà de la chimio, ou ont survécu un temps suffisant pour que l'on se pose des questions.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Tout à fait. C'est important de savoir que l'altération du gène RET est la plupart du temps en France, découverte à progression, après une première ligne, parce qu'on refait des analyses plus poussées. Je te laisse poursuivre.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Tout-à-fait. On a quelques données de cohorte, dont une s'appelle GLORY, où il semble que le fait d'avoir une mutation RET ne donne pas un cancer plus grave ou moins grave que les autres. Il semble que le pémétréxed, l'ALIMTA marche de manière préférentielle sur cette mutation, avec un taux de réponse aux alentours de 50 %, et une médiane de survie assez longue, de 25 mois. Comme un certain nombre de cancers avec mutation élective, l'immunothérapie ne marche pas.

Dans l'histoire thérapeutique, il y a d'abord eu des inhibiteurs non spécifiques qui ont été essayés et qui n'ont pas eu d'efficacité particulière. Par contre, il y avait une iatrogénie élevée compte tenu du fait que leur ciblage ciblait d'autres médiateurs que RET.

Le dernier point de cette diapositive, c'est qu'on a déjà vu, l'année dernière, une autre molécule. Vous verrez d'ailleurs que les caractéristiques des essais cliniques sont très cousines germaines. On avait vu en juin le sélpercatinib, pour lequel il y avait des données extrêmement parcellaires d'une phase I qui s'est transformée en phase II, monobras. Il y avait eu une AMM conditionnelle. La CT avait valorisé le sélpercatinib d'un SMR faible et d'une ASMR V.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Tout-à-fait. C'était juste pour redire que chez ces patients, le traitement c'est chimiothérapie. L'immunothérapie n'a pas d'efficacité chez ces patients. Il y a deux anti-RET, dont un qui a déjà été présenté et celui que l'on voit aujourd'hui, GAVRETO, en cours de développement dans ces pathologies. Ce serait les premières thérapies ciblées ciblant des anomalies RET.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Sur cette diapo, on voit pralsetinib, que l'on est en train de regarder. L'AMM est vraiment très cousin germain du sélpercatinib. C'est une AMM conditionnelle. La conditionnalité, c'est que l'industriel présente des données de suivi plus conséquentes de l'étude que je vais vous présenter tout à l'heure. Surtout, il y a une étude de phase III, randomisée, contre chimiothérapie en première ligne, plus ou moins immunothérapie, je crois, dans leur protocole. Les données seront disponibles dans deux ou trois ans, en ce qui concerne les premiers résultats. Il y a cette conditionnalité.

On va vous la détailler brièvement. Vous allez voir il n'y a pas énormément de choses à dire sur l'étude qui a servi de base à l'AMM conditionnelle. C'est vraiment une étude des débuts de développement pharmaceutique d'une drogue anticancéreuse. Il y a eu 62 patients qui incluaient un peu tous les cancers pour une escalade de doses. La dose sélectionnée, c'est 400 milligrammes par jour.

La phase II est toujours en cours depuis cinq ans. Il y avait neuf cohortes parce qu'il y a une cible également sur la thyroïde. Pour le poumon, il y a une cohorte en deuxième ligne, une cohorte en première ligne et une cohorte en deuxième ligne exclusivement chinoise.

En termes de critères d'inclusion, c'était standard. Les métastases cérébrales symptomatiques, c'est-à-dire nécessitant soit une corticothérapie à forte dose, soit une radiothérapie, etc., étaient exclues. Comme pour tout protocole, le plan de développement précoce de cancérologie, le critère de réponse primaire, c'était le taux de réponse objective, plus la tolérance et une kyrielle de critères secondaires absolument pas hiérarchisés, avec délais de réponse, durée de la réponse. Un item s'appelle bénéfice clinique où on rassemble les réponses complètes, les réponses partielles et les maladies stables qui, en l'occurrence, pour des maladies pour lequel il y a un chaland non négligeable de patients « indolents » parce qu'on les a vus en deuxième mains puisqu'on ne fait pas le *screening* de première attention. C'est un item qui me semble peu pertinent. Il y a eu aussi la SSP, la survie globale, etc.

C'est un protocole qui a été remanié plusieurs fois du fait que c'est le premier protocole clinique de cette molécule. Il y a eu trois analyses intermédiaires. L'analyse qui est présentée, c'est la dernière, de novembre 2020.

Sur les données disponibles. Il y a 233 patients ayant un cancer du poumon. La grande majorité est en deuxième ligne. Il y a tout de même un petit tiers en première ligne. Ce sont des cancers avec une addiction oncogénique, en ce sens qu'il y a pas mal de femmes. La médiane d'âge est relativement « jeune ». Il y a 62 % de non-fumeurs. Pratiquement tous sont de stade IV, métastatique, mais la durée d'évolution préalable est inconnue par opposition à l'autre molécule, le sélpercatinib, où l'on avait des durées d'évolution avant traitement, qui d'ailleurs montraient qu'il y avait un nombre de formes indolentes. (coupure son)

Qu'avons-nous comme résultat ? Pas grand-chose. On sait simplement qu'il y a un taux de réponse de 68 %. Ce n'est pas une comparaison, mais c'est en ligne avec en général les taux de réponse qu'on obtient dans les cancers du poumon avec addiction oncogénique qu'on traite avec une thérapeutique ciblée. Il y a 4 % de réponse complète, cela fait un petit nombre, 9. Il y a 23 % de patients stables, 64 % de réponse partielle. Le délai de réponse de deux mois est en ligne avec ce que l'on obtient dans toutes les thérapeutiques ciblées. La durée médiane de réponse, un tiers dure moins de six mois, un tiers dure plus de 12 mois et la médiane est à 22 mois.

La courbe qui est montrée à droite, ce ne sont pas du tout des comparaisons. Ce sont des courbes de survie en fonction de s'il y a eu un traitement préalable ou pas, et quel traitement préalable. On voit que, grosso modo, on ne peut rien en tirer de plus que de dire que tout le monde ne meurt pas en un an. C'est tout ce que l'on peut dire.

Sur la tolérance, la restriction, c'est que d'abord, le traitement est court. D'autre part, il y a peu de patients. Je ne me rappelle plus, mais c'est de toute façon une donnée basale de l'épidémiologie. Si on a très peu de patients, on ne peut mettre en évidence que des événements indésirables hyper-fréquents. On n'aura pas, par exemple, l'évènement mortel qui va survenir dans 3 % des cas. On ne peut pas le mettre en évidence. C'est juste une remarque qui est valable pour toutes les molécules.

En gros, les points de vigilance, ce sont les transaminases. Il y a une anémie de leuco-neutropénie, une hypertension et une constipation.

Les événements graves liés au traitement touchent le quart des patients, avec deux décès liés au traitement, néanmoins. Plus des deux tiers ont nécessité une interruption de dose et 17 % un arrêt définitif du traitement. La tolérance est gérable, mais il y a tout de même une certaine vigilance à avoir, conclusion à relativiser compte tenu du faible recul et du nombre limité de patients.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Les deux décès, c'était une pneumopathie et une rhabdomyolyse, pour la tolérance.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Le dossier que l'on a aujourd'hui est vraiment très cousin germain de celui que l'on avait vu l'année dernière. C'est-à-dire que c'est une thérapeutique ciblée de phase I, II, non comparative, avec des données immatures et un taux de réponse de 68 %. Cela dit qu'il peut y avoir une activité, mais il faut se rappeler que le taux de réponse en chimiothérapie est de 57 % dans ce cancer RET précis du poumon.

Les incertitudes sont aussi majeures que pour le sélpercatinib. Je pense que je parle aussi en ton nom pour la proposition, c'est d'aligner l'évaluation sur le sélpercatinib, c'est-à-dire SMR faible et ASMR V.

Bien sûr, les data majeurs que l'on attend, c'est l'essai de phase III comparatif. C'est dans trois ans, si je ne m'abuse.

Il y a tout de même un point à discuter, c'est qu'ils ont été un peu plus malins que l'industriel du sélpercatinib, puisqu'ils ont eu une AMM assez large dans sa phraséologie qui inclut également la première ligne. Personnellement, je propose qu'on le restreigne à la deuxième ligne pour favoriser l'inclusion dans l'essai clinique de première ligne.

Je cède la parole à Clémence pour ses conclusions.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est vrai que les données d'efficacité, même si ce sont des résultats préliminaires, non comparatifs, c'est évidemment toujours intéressant d'avoir un taux de réponse de 68 %. Il y a tout de même des longs répondeurs. On a vu qu'il y avait un tiers au-delà de 12 mois. Je ne suis pas sûre que tu en aies parlé, il y avait aussi une réponse objective chez les patients qui avaient des métastases cérébrales. Il y avait tout de même des réponses complètes. Certes, c'étaient des petits nombres de patients, mais ce sont des métastases cérébrales qui disparaissent sous une thérapie ciblée, chez les patients qui ont une mutation ciblable. C'est en faveur, malgré tout, qu'il y a une action de ce médicament chez les patients. C'est évidemment encourageant et enthousiasmant.

Aligner sur la molécule qui est très proche, sachant que les développements sont quasi concomitants, cela me paraît en effet raisonnable. La question, c'est : propose-t-on première ou deuxième ligne ? Je suis d'accord pour la deuxième ligne, comme la molécule concurrente. Après, ils font aussi une demande pour la première ligne. On s'était dit Serge, si on ne disait pas : en cas évidemment de non-inclusion, de non-possibilité d'inclusion en première ligne, autorise-t-on cette molécule dès la première ligne ? C'est une question ouverte.

M. CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est un essai basket au départ ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, il y avait la thyroïde. C'est essentiellement la thyroïde, poumons.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Parce que je suis en train d'évaluer pour le mois d'avril un autre dossier similaire dans l'accès précoce, pour un traitement ciblé dans le cancer bronchique, non à petites cellules, mais avec une autre mutation. Dans celui que je lis, il y a des hypothèses qui ont été posées sur les taux de réponse, qui ont justifié d'ailleurs le calcul d'effectifs.

Ma question, c'était si dans ces cohortes qui étaient, j'imagine, les plus intéressantes pour eux sur le poumon, il y a eu des hypothèses sur le taux de réponse ? Ont-ils inclus 200 sujets parce qu'ils pensaient que c'était l'effectif qu'il fallait pour avoir une puissance donnée, pour le démontrer par rapport à un taux historique qui est, je ne sais pas lequel. Ont-ils eu cette démarche, comme ceux du mois d'avril que vous verrez le mois prochain ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- La réponse c'est oui. Je reprends ce que j'avais mis dans le rapport. Ils avaient déterminé qu'il fallait 170 patients, de manière à avoir une puissance de 90 % pour un taux de réponse supérieur à 61 %, tout en ayant une limite inférieure dans l'intervalle de confiance de la réponse à 48 %. Je suppose que leur seuil inférieur était de 48 %.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont choisi un seuil un peu bas par rapport à ce que vous pensez de la réalité.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, ils se sont dit que s'ils avaient au moins des résultats en bornes inférieures comparables à la chimio, cela passerait.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- De 48 %, alors que tout à l'heure, vous nous avez dit que le taux historique était plutôt 57 %.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais ce qu'il faut savoir, c'est qu'il y a deux cohortes historiques. Les taux sont entre 50 et 57 %. On a très peu de données sur les taux historiques et si l'on appliquait, je suppose, un intervalle de confiance à 95 % sur les chiffres de 57 %, il y aurait une marge qui serait peut-être aussi vers le bas.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est vrai que les patients avec les mutations RET, qui sont quasiment 1 à 2 % des patients avec un adénocarcinome, comme c'est une mutation que

l'on recherche récemment, ce n'était pas une mutation que l'on recherchait autrefois, je trouve que les données ne sont pas hyper fiables sur les cohortes de patients avec cette mutation, pour leur donner une survie sous chimio. Ce sont des cohortes récentes, c'est peu fréquent, ce n'est pas toujours fait. Je prendrai avec des pincettes, malgré tout, les chiffres que l'on a pu donner dans la présentation.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Absolument.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. CLANET, Vice-Président.- Julien.

M. PERON, membre de la CT.- Merci. Question sur l'histoire naturelle des cancers du poumon, avec cette anomalie RET. Vous avez bien précisé déjà que c'est le taux de réponse à la chimiothérapie et l'efficacité notamment de la ligne ped 2.30.28, est peut-être un peu meilleur que dans les autres cancers du poumon. Ma question, c'était : y a-t-il une indolence, notamment en termes de temps de réponse à la chimiothérapie, ou de survie sans progression sous chimiothérapie, ou même tout simplement de survie globale, ayant été clairement décrit avec cette sous-population de cancers du poumon ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- La réponse, c'est oui. Je renvoie, et on va en parler tout à l'heure, au dossier du sélpercatinib. Dans les patients inclus, il y avait aussi bien sûr un cancer RET, il y avait des données sur la durée d'évolution préalable. Je reprends les chiffres, dans la moyenne de la durée préalable, c'était quelque chose genre 26 mois en médiane et l'écart extrême, c'était neuf ans. C'est clair qu'il y a un certain nombre de gens qui ont une pathologie indolente. Malheureusement on n'a pas d'essai clinique. Par exemple, aucun des deux industriels n'a dit : que fait ma molécule sur la personne qui avait le cancer depuis neuf ans. C'est vrai qu'il y a une forme indolente et elle est un peu sélectionnée du fait que la recherche de la mutation n'est réalisée que dans un second temps. Les gens qui meurent d'emblée déjà ne sont pas ratissés par la recherche de la mutation. Tant que la recherche de la mutation ne fait pas partie du panel systématique pour tout le monde, on n'aura pas de données réelles sur le spectre évolutif spontané. Mais on sait, compte tenu du fait qu'il y a des gens qui ont une stabilité pendant des années, qu'il y a une fraction que je ne peux pas chiffrer de pathologies indolentes.

M. PERON, membre de la CT.- Arrivez-vous à la même conclusion que moi, qui est qu'on peut s'appuyer dans ce dossier de façon assez forte sur le taux de réponse pour dire qu'il y a un signal d'efficacité, mais que la durée de réponse est plus difficile à interpréter dans le contexte de l'incertitude sur l'histoire naturelle ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui. Ce que je pense également, c'est que par ailleurs, on rejoint toutes les problématiques des thérapeutiques ciblées. Tous ces cancers du poumon qui ont une pression sélective ciblée, vont développer des résistances. La question de la durée de la réponse est en partie liée, je pense, à l'histoire naturelle et de l'agressivité intrinsèque, mais également à la vitesse à laquelle telle ou telle molécule va susciter des mutations. Bien sûr, on ne connaît pas la réponse à aucune de ces deux sous-questions, pour le moment.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Je rajouterai juste que oui, on a l'impression qu'il y a une efficacité. On ne peut pas dire quelle est la durée de cette efficacité. Surement que certains cancers mutés RET ont une évolution plus lente, mais pas que. Il y a aussi des cancers et des patients avec une mutation RET qui vont progresser rapidement. Je voulais juste le rappeler aussi. Ce ne sont pas que des patients qui ont une évolution lente.

M. CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il y a des contributions d'associations.

M. THIERRY, membre de la CT.- Il y en a deux, mais elles sont pour l'accès précoce. Elles ne sont pas pour le droit commun.

M. CLANET, Vice-Président.- On les écouterait pour l'accès précoce. Y a-t-il d'autres commentaires ? Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Oui, j'avais une question. Si j'ai bien compris, en première ligne, le traitement de référence, auquel on se serait attendu d'avoir des données comparatives et qu'on va avoir, c'est la chimiothérapie. Par contre, je n'ai pas bien compris quel était le traitement que les patients recevaient actuellement en deuxième ligne.

M. KOUZAN, membre de la CT.- En deuxième ligne actuellement, les *guidelines*, c'est soit vous demandez un accès précoce par ATU à une des molécules ciblées, soit vous les rentrez dans un essai clinique.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ils sont tous, soit dans un essai clinique, soit ils reçoivent une...

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Ou, un changement de ligne pour une autre chimiothérapie.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est la question : il y a des chimiothérapies de deuxième ligne ?

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Comme dans tous les cancers du poumon, les taxanes par exemple en deuxième ligne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- N'auriez-vous pas aimé avoir des données d'efficacité versus des traitements de référence qui sont faits en deuxième ligne ? La principale difficulté de ce dossier c'est toujours pareil, quand on a des dossiers de développement très précoces. Le premier, c'est que le critère de jugement, c'est un taux de réponse dont on sait qu'il n'est pas toujours bien corrélé, avec des critères de jugement plus cliniquement pertinents, comme la survie globale dans une maladie grave qui impacte la survie.

Deuxièmement, c'est la dimension totalement non comparative qui rend toujours très compliqué, surtout au regard de l'absence de données très robustes sur l'histoire naturelle de cette forme ultra-rare de cancer du poumon.

Pour la première ligne, c'est clair qu'on aurait pu avoir des données croisées. D'ailleurs, on va les avoir, c'est en cours. On ne peut pas du tout être sûr que ce traitement n'est pas une perte de chance par rapport à la chimiothérapie. Mais en deuxième ligne, ma question, c'est de savoir s'ils n'auraient pas tout de même pu produire des données comparatives, y

compris même des comparaisons éventuellement indirectes, versus traitements, par exemple, de chimiothérapie de deuxième ligne qui sont faits habituellement.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- J'aime bien cette remarque, parce que l'essai AcceleRET de phase III, dont on attend les résultats pour 2024 et 2026, c'est en première ligne, en comparaison avec chimiothérapie, plus loin, immunothérapie. Mais en effet, il n'y a pas d'essai de comparaison de deuxième ligne avec du taxonastine par exemple, qu'on donne assez facilement, du TAXOTERE en deuxième ligne, à base de taxane. Je ne sais pas ce que tu en penses, Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais je doute que l'on n'ait jamais de données de ce point de vue. C'est vrai qu'on rentre tout de suite dans une problématique qui est parallèle à celle des anti-EGFR, anti-ALK. C'est-à-dire que la tendance, c'est si la thérapeutique ciblée a un degré d'efficacité du même ordre que celle qu'on connaît habituellement, cela va être prescrit en première ligne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Cela reste compliqué d'évaluer des dossiers sans aucune donnée comparative.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je ne te le fais pas dire. Malheureusement, on est exactement dans le même cas de figure que celui de l'année dernière avec le sélpercatinib. C'est exactement la même chose. Ce qui est assez frappant dans ces cancers du poumon, qui sont assez fréquemment minoritaires, c'est le nombre de candidats de thérapeutiques ciblées qui se disputent une niche très étroite.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est 1 % ou 2 % ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Entre 1 et 2 %.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Vu l'incidence des cancers du poumon, c'est tout de même possible de recruter si on s'attend à ce que le traitement soit très efficace. C'est tout de même possible de recruter quelques dizaines de patients pour faire un essai comparatif. Ce n'est pas totalement impossible.

M. THIERRY, membre de la CT.- Surtout que cela donne un statut de médicament orphelin, avec une extension des brevets.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, c'est vrai. Mais je pense qu'historiquement la difficulté a été que la recherche de mutations RET n'est arrivée dans la pratique clinique exceptionnelle qu'il y a quelques années, et n'est pas encore systématisée au niveau de la pratique courante.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On va avoir le médicament avant de faire le diagnostic.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Si on reprend l'historique des mutations EGFR, qui est le premier traitement ciblé dans le cancer du poumon, c'est arrivé comme cela.

M. CLANET, Vice-Président.- Serge, on a encore beaucoup de dossiers. Il y a Julien, puis Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret.

M. PERON, membre de la CT.- Une question très rapide. C'est pour bien comprendre le paysage actuel. Le médicament évalué l'an dernier, l'autre anti-RET, est-il disponible en deuxième ligne, concrètement ou pas ? Parce que Serge, tu as dit tout à l'heure que les recommandations et *guidelines*, c'est de demander un accès précoce pour avoir accès au traitement anti-RET, alors que nous avons discuté dans le cadre d'un accès au conditionnel, mais pas précoce l'an dernier, de l'anti-RET. Du coup, est-il disponible ou pas en pratique ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Probablement pas puisque dans 30 minutes, on va parler d'une demande d'accès précoce pour le sélpercatinib, ou il doit y avoir une mutation entre les « trucs » précoces d'avant et maintenant.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- On s'était posé la question. Il était en ATU de cohorte, il n'a pas eu l'ATU de cohorte, donc la molécule, le sélpercatinib n'était pas forcément accessible, il me semble, seulement pour ceux qui avaient été pris en charge. Je réfléchis. Si quelqu'un veut répondre à l'ANSM, il y a une histoire que l'on ne peut y avoir accès officiellement aujourd'hui, il me semble.

Un chef de projet pour la HAS.- Il était en ATU nominative, en effet. Il a obtenu son AMM, et c'est seulement les poursuites de traitement qui étaient autorisées pour des patients qui avaient débuté l'ATU nominative. Là, étant donné qu'il a son AMM, etc., c'est en cours de négociation de prix. Il n'est a priori pas disponible pour de nouveaux patients.

M. PERON, membre de la CT.- Il était disponible, il ne l'est plus, mais il le sera peut-être demain,

M^{me} BASSE, membre de la CT.- En fonction de notre décision d'accès précoce.

M. CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- C'était juste une remarque concernant le traitement justement de ces patients avec des maladies très graves en deuxième ligne, etc. L'autre jour, on a vu un dossier avec Hugues Blondon dans les GIST. Il disait : c'est formidable, nous sommes arrivés à faire une randomisation et montrer qu'un médicament était efficace. C'était une randomisation contre placebo. Effectivement, on a différents choix, soit comme le dit Hugues : placebo, en expliquant aux patients, vous ne recevrez peut-être rien pour votre maladie, c'est difficile, soit de mettre des chimiothérapies qui sont souvent un peu toxiques et délabrantes, soit de faire comme là, c'est-à-dire un peu la pêche à la ligne.

C'est vrai que ce n'est pas facile chez ces patients qui ont déjà échappé au traitement, et dont on sait que leur maladie est tout de même très grave. Sauf si je me trompe sur ce cancer du poumon. Le placebo chez vous, ce sont des choses que l'on fait souvent ?

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Non.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je pense que c'est quasiment de la philosophie des essais cliniques dans ces situations. Sylvie Chevret va peut-être nous dire autre chose.

M. CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste dire que pour suivre ce que disait Etienne, c'est que par rapport au même dossier que j'ai là sur le sotorasib, eux ont fait une comparaison indirecte. Ne peut-on pas aussi, de temps en temps, dans notre doctrine sur les essais non-comparatifs, avoir un niveau d'exigence sur le fait que dans le dossier, il y ait tout de même une tentative de proposer des éléments comparatifs indirects avec des données de la littérature ou de cohorte pour avoir tout de même un minimum de tentative de de comparaison.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Le sotorasib, c'est bien un anti-KRAS, Sylvie ? La mutation KRAS est retrouvée, je crois, dans 30 à 40 %, c'est une grande proportion de patients qui ont une mutation KRAS. Ce n'est pas le même nombre non plus.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Tout à l'heure, vous avez commencé par dire qu'il n'y avait pas de signes qui disaient que cette mutation RET était de pronostic défavorable. Vous avez dit qu'il n'y a pas d'indication pour dire que la survie de ces malades était différente de celle des autres tumeurs. Si tu pars de cette hypothèse, pourquoi ne pas tenter de comparer aux autres cancers du poumon traité différemment.

M. CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet a levé la main.

Un chef de projet pour la HAS.- Simplement une précision. Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte qui est naïve, sans aucun ajustement, avec d'importants déséquilibres d'effectifs entre certains patients de l'essai clinique ARROW et des patients issus d'une base de données américaine. Mais au vu des différents déséquilibres à la fois en termes de caractéristiques de patients, d'effectifs et d'aucun ajustement réalisé, on ne peut rien en tirer.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On ne peut jamais leur dire : revoyez votre copie et essayez de tenir compte des différences en termes de patients, pas d'effectifs, mais en termes de case mixte ? Il y a des méthodes qui permettent de faire cela. C'est inenvisageable de demander des éléments ou des analyses supplémentaires ? C'est ce que je voulais savoir. Parce que comme on a beaucoup de dossiers d'études non comparatives, que c'était un des éléments de la saisine du ministre, d'ailleurs, pour lequel on n'a pas tranché, je me demandais si cela ne faisait pas partie des questions qu'on pouvait avoir tous sur ces dossiers, d'avoir un minimum d'exigences affichées auprès des industriels.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est un peu ce que l'on avait écrit dans l'article.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Tout à fait sur les essais baskets et comme là, c'est un essai basket.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Vous avez le droit de le faire, mais cela implique effectivement une suspension du dossier. A chaque fois, c'est un problème de calendrier, de programmation en commission qui fait que l'on a inaudible 2.46.10.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est peut-être mieux quelquefois.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Si je peux rajouter, parce que je l'avais noté dans mon rapport, la comparaison indirecte. Il y a une comparaison entre les patients qui avaient arrêté le pralsetinib dans le cadre du protocole, et d'autre part, le traitement standard depuis les données d'une base de données qui s'appelle *Flat Iron*. Le nombre de patients de référence est entre 6 et 10. D'autre part, il y a une base de données qui comporte 165 patients, qui est un registre international, qui s'appelle GLORY, qui n'a pas été pris en compte. Il y a eu une comparaison indirecte, mais sur 6 patients.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Je voudrais juste rappeler qu'à propos de comparaisons indirectes, quand on a vu le dossier MINJOVI, que nous avons vu deux fois, la deuxième fois, pour rectifier la trop bonne ASMR, ce que nous avons donné la première fois, cela a fait couler beaucoup d'encre, ils avaient fait une comparaison historique. Vous vous souvenez, c'était sur une base de données de lymphome à grandes cellules du sujet âgé, qui était très importante parce qu'il y avait des milliers de patients. Ils avaient fait l'effort. Malgré cela, on avait dit que c'étaient des comparaisons historiques, que c'étaient des comparaisons à des cohortes, etc. Ce n'était pas aussi valable qu'un essai randomisé. C'est vrai que c'est compliqué de trouver le bon, le bon essai qui va permettre de changer un peu la doctrine, comme on dit.

M. CLANET, Vice-Président.- On manque de cohérence, Sylvie, c'est cela ?

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Non, ce que je dis que c'est compliqué.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Par exemple, en première ligne, ils vont faire l'étude qu'on attend. Il y aura une phase III qui sera comparative versus la chimio. Ce qu'on leur reproche, c'est d'avoir des développements qui sont trop précoces, trop préliminaires, de venir avec des phases I, phase II avec multi-cohortes, donc le niveau de preuve est faible. Après, c'est toujours possible de faire une phase III puisqu'ils en font une en première ligne, pour le coup.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Il faut qu'on se décide, mais juste le fait-on cadre de l'AMM avec la réserve pour la première ligne, où on encouragerait d'abord l'essai clinique ? Je crois qu'il y a peut-être juste cela.

M. CLANET, Vice-Président.- Ce qu'on avait proposé hier en Bureau, après l'avoir discuté, c'est effectivement de vous suivre, de suivre ce que proposait Serge. Je ne sais pas si vous le proposez aussi, Clémence, c'était effectivement de donner un avis favorable et de l'aligner comme l'autre anti-RET, mais en deuxième ligne, et le mettre insuffisant en première ligne. Cela vous convient-il ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Personnellement, oui.

M. CLANET, Vice-Président.- Je vous propose que l'on vote, et qu'on l'aligne en deuxième ligne avec un SMR faible conditionnel et une ASMR V, et un SMR insuffisant en première ligne.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Comment procédons-nous ? On fait alignement pour ou contre, et SMR suffisant insuffisant en première ligne ?

M. CLANET, Vice-Président.- Ce sera aussi simple de voter le SMR, l'ASMR.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- OK. En deuxième ligne, SMR, ASMR et en première ligne, en miroir.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci. Compte tenu de son statut, Madame Barka ne prend pas part au vote.

En deuxième ligne, nous avons un SMR conditionnel faible avec 20 voix et une ASMR V avec 20 voix. Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant, en première ligne.

M. CLANET, Vice-Président.- On passe l'accès précoce,

Un chef de projet pour la HAS.- Michel, une petite question. Le conditionnel, on le conditionne aux résultats de la phase III en première ligne, qui ne répondra pas à la question de la deuxième ligne puisque vous l'autorisez en deuxième ligne. Je ne vois pas l'intérêt de la conditionnalité.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est exactement la même chose que pour l'AMM.

Un chef de projet pour la HAS.- On n'est pas obligé de se tromper deux fois.

M. CLANET, Vice-Président.- N'avait-on pas mis la même chose pour l'autre ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour RETSEVMO, tout à fait.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est l'alignement à RETSEVMO, complètement.

Un intervenant.- Une efficacité en première ligne et un argument qui peut être...

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est parce qu'on n'a que cela dans le plan de développement. On aurait une étude en deuxième ligne, on aurait effectivement conditionné à une étude en deuxième ligne. Le problème, c'est que dans le plan de développement, on n'a que cette phase III en première ligne. Je suis d'accord que ce n'est pas totalement satisfaisant.

Un chef de projet pour la HAS.- Quand on dit conditionnel, on s'attend à le réévaluer quand on aura les résultats d'une autre étude. Sauf que l'autre étude concerne une autre indication.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, j'entends bien, mais on a dit exactement la même chose pour RETSEVMO et il n'y a pas de raison de...

M. KOUZAN, membre de la CT.- En plus, l'AMM est conditionnelle.

M^{me} KONE, pour la HAS.- À la limite, pour GAVRETO, cela me choque moins parce qu'il a déjà l'AMM en première ligne et deuxième ligne. Quand on va le revoir, on pourra se prononcer à la fois sur la base de l'étude de phase III, aussi bien sur la première que la deuxième ligne, pour réévaluer l'indication.

Un chef de projet pour la HAS.- Sur la première ligne, on sera à l'aise parce qu'on aura une phase III. Mais que dirait-on sur la deuxième ligne ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Sur la deuxième ligne, je peux juste offrir une réponse générique. C'est-à-dire que dans les thérapies ciblées du cancer du poumon, de faire en première ou deuxième ligne ne change rien en termes de taux de réponse et d'efficacité.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Ou comme le proposait Sylvie Chevret, faut-il qu'on propose de nous apporter des éléments lors de la réponse réévaluation avec les résultats de phase I, pourquoi pas des analyses comparatives indirectes sur la deuxième ligne ? Je ne sais pas.

M. CLANET, Vice-Président.- Nous n'aurons jamais de quoi conclure parce que si la phase III est positive, ils seront tous traités en première ligne.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, tout à fait.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Absolument.

M. CLANET, Vice-Président.- Le conditionnel rentrait avec l'AMM, rentrait avec l'alignement avec l'autre. Je crois que l'on dit la même chose que le niveau de preuve est extrêmement faible.

1. Examen Post-AMM - Première demande - GAVRETO (pralsétinib)

M. CLANET, Vice-Président.- On passe à l'accès précoce.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est exactement le même dossier qu'on vient de discuter, c'est la même molécule. Cette fois, le laboratoire souhaiterait un accès précoce. Là, on vient de discuter à l'instant, et on vient terminer l'inscription dans le droit commun. Pour l'accès précoce, nous allons passer sur les critères. Il n'y a pas d'éléments nouveaux.

Nous parlons donc du GAVRETO qui est le pralsetinib, celui qui est à droite, en bleu. Celui qui est grisé, c'est le sélpercatinib, le concurrent qui demande un accès précoce et qu'on verra ensuite. Le cancer du poumon, c'est une maladie grave, première cause de mortalité par cancer. La majorité des patients sont découverts au stade 4, métastatique, on l'a déjà dit. Tous stades confondus, la survie à cinq ans dans les formes métastatiques, on s'améliore un peu. Maintenant, on est à 15 - 20 %. Les RET, c'est 1 % des cas. C'est très rare. On a peu de données réellement de survie dans ces sous-populations, même s'il y a quelques données récentes. C'est donc une maladie grave. Les patients atteints de l'anomalie RET, même si, comme l'a dit Serge, certains patients semblent avoir une maladie un peu plus indolente, ce n'est tout de même pas clairement prouvé pour toute cette sous-population. En pratique clinique, on traite ces patients comme des patients qui ont une maladie grave, agressive et qui peuvent décéder dans l'année et demie qui vient au stade métastatique.

La mise en route du traitement, doit-elle être différée ? Non, on ne va pas attendre de voir si la maladie est dans le sous-groupe, peut-être un peu plus indolent, ou si c'est un cancer du poumon agressif comme tous les autres. On met en place un traitement en urgence chez ces patients au stade métastatique.

Troisième point, existe-t-il des traitements appropriés ? C'est la grande question. En discutant avec Serge, avec les différentes personnes du SEM, il y a la molécule concurrente qui est grisée ici, le sélpercatinib. On peut estimer que les développements sont concomitants. Il n'y a pas vraiment moyen de se comparer les uns aux autres. On a estimé que non, ces anti-RET, il n'y a pas de molécules concurrentes, équivalentes. Il n'y a pas de traitement approprié, car le traitement alternatif, c'est une chimiothérapie. Il n'y a pas d'immunothérapie seule, car on sait que cela ne fonctionne pas chez ces patients mutés RET. C'est donc la chimiothérapie avec les résultats que l'on connaît, qui permettent transitoirement de ralentir l'évolution tumorale, ou de la stopper transitoirement, mais avec une progression inéluctable vers le décès dans les suites.

Le caractère innovant : oui, les anti-RET, ce sont de nouvelles molécules. Cela n'existait pas auparavant. Cela fait maintenant moins d'un an qu'on a ces molécules anti-RET qui sont développées. On l'a déjà dit, je vais le répéter rapidement, il faut avancer, mais on a 68 % de taux de réponse à deux mois, des réponses souvent rapides dans les thérapies ciblées, chez les patients qui ont des mutations ciblables. Pour la durée de réponse, on en a déjà parlé, c'est un tiers, plus de 12 mois. Il y a un effet, sur les métastases cérébrales que j'ai rappelées tout à l'heure, sur un petit nombre de patients, mais cela reste intéressant. Des réponses complètes sur les métastases cérébrales, c'est très encourageant, car c'est souvent la partie la plus handicapante qui altère l'état général de nos patients et leur qualité de vie. C'est

l'atteinte cérébrale majeure. Je crois que c'est à peu près tout. Je ne vais pas répéter. Il y a une présomption d'innovation.

Pour conclure pour cette molécule, on a envie de valider l'accès précoce parce que la molécule semble satisfaite à tous les critères. La question, encore une fois, le laboratoire demande un accès précoce en première et en deuxième ligne dans le cadre de l'AMM. Encore une fois, on avait envie de valider l'accès précoce dès la deuxième ligne. Comme ils demandent la première ligne, pour nous, c'était en cas de non-éligibilité à un essai clinique en première ligne, valide-t-on l'accès précoce ou pas en première ligne, si le patient n'est pas incluable dans un essai clinique. C'est le point peut-être à discuter. Serge, tu as quelque chose à rajouter ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je n'ai rien à rajouter. Personnellement, je répondrai oui aux quatre, mais uniquement en deuxième ligne.

M. CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il vient de dire ce que je voulais dire puisqu'en première ligne, l'essai est contre quoi exactement ? C'est une chimio ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Contre chimio, oui.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Pour l'instant, on n'a pas d'évidence sur le fait que ce traitement marche mieux qu'une chimio ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Tout-à-fait.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'étais assez d'accord avec ce que tu viens de dire pour ne réserver l'accès précoce qu'en deuxième ligne.

M. CLANET, Vice-Président.- Julien.

M. PERON, membre de la CT.- Je trouve une forme d'incohérence à mettre une ASMR V et à considérer que la chimio n'est pas un traitement approprié. Parce que quand on dit que c'est une ASMR V, c'est bien que l'on considère que l'alternative, qui est la chimiothérapie, est un traitement approprié.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Tu as raison, Julien. J'avais dit oui, mais. J'avais mis : « oui/nuance ». C'est vrai, tu as raison. C'est pour cela que cela ne peut être réservé qu'en deuxième ligne.

M. PERON, membre de la CT.- Même en deuxième ligne, mon raisonnement s'applique aussi. On a mis une ASMR V en deuxième ligne.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais si tu as un doublé platine, mais c'est purement des avis de docteur non scientifiques, l'expérience montre qu'il vaut mieux mettre un traitement ciblé sur une pathologie avec addiction oncogénique que du TAXOTERE.

M. PERON, membre de la CT.- J'ai la même impression que toi, mais c'est vraiment l'incohérence d'avoir dit ASMR V avant, et là de dire que la chimiothérapie n'est pas appropriée.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Après faut-il traiter ? Ce n'est jamais facile. On est toujours un peu en difficulté dans ces cas. Juste avant, c'était le dossier de droit commun. En effet, on a une phase I, II, on attend la phase III, c'est normal qu'on reste prudent, on attend des données plus importantes, donc on reste sur la deuxième ligne.

Mais là, on parle de l'accès précoce, une prise en charge d'innovation, dans une maladie grave rare, on ne peut pas attendre le traitement. Cet accès précoce doit-il être réfléchi exactement pareil que le dossier juste avant du droit commun ? Je ne sais pas. Dans cette histoire d'accès précoce, n'a-t-on rien de présomption d'efficacité ? C'est une molécule innovante. On a envie de la réserver à la deuxième ligne, après un échec de chimiothérapie à nos patients.

Je ne suis pas choquée du tout à ce moment-là vu que là, c'est un accès précoce. Bien sûr, on attend plus de données derrière pour savoir, comme c'est précoce, derrière, ce qu'on fera. La question, c'est : dans ce cadre d'accès précoce, l'autorisons-nous aussi en première ligne ou pas ? Estimons-nous que la présomption d'innovation est suffisante ou pas ? Cela se discute.

M. CLANET, Vice-Président.- Catherine.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais intervenir. On a mis un SMR conditionnel, c'est souvent V conditionnel, c'est rarement plus, donc en attente des données. Cela ne veut pas dire qu'on compare. Il n'y a pas de données comparatives. On est sur des phases très précoces et c'est difficile de se prononcer sur une ASMR sans données comparatives. Premier point.

Ensuite, en première ligne, s'ils ont déjà eu la chimio, le traitement approprié n'est pas forcément la chimio en deuxième. C'est mon raisonnement.

Un intervenant.- Oui, c'est vrai.

M. PERON, membre de la CT.- C'est le standard actuel, avant l'existence des anti-RET.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Justement, c'est là que réside l'innovation. Sinon, on peut continuer trois lignes de chimio comme avant, et les regarder se dégrader.

M. PERON, membre de la CT.- Je ne discute pas de l'innovation. Je discute de la notion de traitement approprié au regard d'une ASMR V. Personnellement, je suis comme Serge Kouzan, je veux bien y croire. Il n'y aurait pas ce critère de traitement approprié évidemment, il est très probable, et c'est une petite prise de risque, mais que ce traitement apporte un bénéfice aux patients. Par contre, comment peut-on dire ASMR V et il n'y a pas de traitement approprié dans une même...

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Parce qu'il n'existe pas de données comparatives, tout simplement. Dans la stratégie, on ne compare pas versus la chimio. Il n'y a pas de données,

c'est V, parce qu'il n'y a pas de comparaison possible. C'est conditionnel, c'est en attente des données comparatives de première ligne. C'est bien qu'on n'a pas les données comparatives aujourd'hui.

M. CLANET, Vice-Président.- Il faut qu'on avance un peu et qu'on vous dise ce que nous avons discuté au Bureau hier. Nous n'étions pas très favorables à l'accès précoce pour deux raisons. D'abord, on est dans une situation où on a donné un SMR faible et une ASMR V. Je reviens à ce que disait Julien.

Deuxièmement, je ne sais pas comment vous pouvez justifier qu'il y a un changement substantiel dans la morbi-mortalité, dans une situation où l'on est dans une robustesse de données extrêmement faible. On voit très bien, et l'on est encore dans ces situations, entre ce qui pourrait être un accès direct, puisque nous avons donné effectivement la possibilité que ce médicament soit sur le marché, soit remboursé. Encore une fois, on nous pousse à l'accès précoce.

Je ne suis pas sûr que je répondrai : oui au traitement, et que je répondais : oui c'est un traitement très innovant, parce que je ne suis pas du tout certain qu'il y ait une robustesse effectivement d'un changement substantiel de la morbi-mortalité. C'est innovant au sens où c'est un nouveau médicament qui agit sur un autre axe, mais sur les données vis-à-vis de l'efficacité, je crois tout de même que nous sommes dans une situation... Si on donne des SMR faibles et des ASMR V et que l'on dit oui, c'est innovant, il y a un changement substantiel, je crois que l'on est incohérent quelque part.

Hier, Etienne, pourra peut-être en dire un mot aussi, mais nous étions extrêmement réservés, tous ceux qui discutaient au Bureau hier, sur la possibilité de donner un accès précoce. On n'avait pas obligatoirement cette ligne en vue. Etienne ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je n'ai rien à rajouter. Tu as bien transcrit la teneur des réflexions, mais qui ne sont pas propres à ce dossier. On les a déjà eues dans d'autres dossiers, c'est en ligne avec la remarque de Julien, qu'on se contredit à dix minutes d'écart.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est ce qui nous a ramenés hier à rediscuter ce qu'on a vu un peu ce matin dans l'accès précoce, et de se dire qu'il faut vraiment qu'on rediscute à fond le problème de l'accès précoce et l'objectif de l'accès précoce. Parce qu'on pourrait imaginer que l'accès direct ce soit effectivement... Sauf que l'accès direct avec un SMR faible, je doute que la DSS ou la DGS donne un accès direct sur cette chose. Je crois vraiment qu'il faut qu'on rediscute ce sujet.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je peux mettre mes arguments en avant ?

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Je peux juste, Serge, s'il te plaît. Je partage Michel, cet avis. Effectivement, les données sont très précoces, et le fait de mettre un SMR faible, déjà, on ne donne pas l'accès. Autant dire qu'on ne le donne pas aux patients. Après, s'il n'est pas un accès précoce, les patients ne l'ont pas, c'est sûr. Autant dire qu'on attend des données pour confirmer le fait qu'on puisse le donner ou pas. Il faut être logique jusqu'au bout.

M. LENGLINE, Vice-Président.- SMR faible, c'est un SMR suffisant.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais avec le système de la liste en sus, il ne sera jamais dans la liste en sus.

M. KOUZAN, membre de la CT.- C'est une voie orale. C'est la pharmacie.

M. LENGLINE, Vice-Président.- (Inaudible 3.09.10) ville, les patients sont en ALD.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Très bien. Merci.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Puis-je donner mes arguments ?

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, je t'en prie, on est là pour débattre, justement.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bien sûr. D'une part, on ne sait pas positionner ce médicament par rapport à la chimiothérapie, parce qu'on ne connaît pas l'histoire naturelle de la maladie, vu qu'on ne voit que ceux qui survivent. Il y a une présomption d'activité sur les gens qui ont une mortalité précoce. Cette présomption d'activité naît du parallèle qu'on peut faire entre le fait que ce sont des cancers avec addiction oncogénique et que tous les cancers du poumon, je ne parle que de ma spécialité, avec addiction oncogénique, quand ils sont traités par une molécule inhibitrice spécifique, il y a un taux de réponse des deux tiers.

Je pense personnellement, et dans tous les dossiers d'accès précoce que nous avons discutés jusqu'à présent à la commission de transparence, il y a eu toujours un argumentaire disant : ce n'est pas du tout comme pour le droit commun, on fait un pari sur l'efficacité. Je pense personnellement que, compte tenu du taux de réponse qui est dans le peu de données que l'on a, et surtout du fait que c'est une thérapeutique ciblée qui atteint le système nerveux central et dans lequel il y a vraiment une activité nette, alors que la chimiothérapie est beaucoup moins efficace, dans ce cas, on a tout de même un faisceau d'arguments pour dire que c'est efficace.

Je serai gêné, en tant que praticien, de ne pas avoir à la disposition de mes patients qui ont déjà eu la première ligne de chimiothérapie, ce médicament, en attendant la discussion de prix qui va se passer dans l'année qui vient. Je pense qu'il y a peut-être une perte de chance, mais personne ne pourra le dire de manière formelle. Il me semble que la philosophie de l'accès précoce, c'est un pari raisonnable. Je pense que le pari est raisonnable, en ce qui me concerne, en deuxième ligne, j'entends bien.

M. CLANET, Vice-Président.- J'entends bien. En même temps, c'est chaque fois que nous avons à la fois l'accès précoce et que nous avons le post-AMM, et que nous avons ce type de discussion qui pourrait se résoudre effectivement par l'accès direct. Cela ne nous amènerait pas à discuter de cette façon. Y a-t-il d'autres interventions ? Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'était juste pour dire que j'étais d'accord avec l'analyse du Bureau. Il n'y a pas suffisamment de données pour proposer un accès précoce.

M. CLANET, Vice-Président.- Ecoutez, on a échangé. Chacun a pu se faire son opinion. On va voter.

M. THIERRY, membre de la CT.- Michel, c'est là qu'il y avait les contributions.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est vrai. On va les écouter, bien sûr.

M. THIERRY, membre de la CT.- Je vais être assez rapide. La première, c'est l'Association De l'Air. C'est une association de patients, d'aidants et de soignants, non agréée, qui a une centaine d'adhérents. Je passe sur le fardeau de la maladie, on le connaît bien. Ce qu'ils mettent en avant, d'abord, c'est le problème de l'accès au séquençage, à la forme de mutation. Ils partent de délai de 2 à 8 semaines, c'est-à-dire que les patients ont vraiment plus de chances d'être sous chimio, d'avoir éventuellement une indication de thérapie ciblée. Ils citent les 1 à 2 %, on l'a vu.

Sur le médicament lui-même. Ils ramènent sur la littérature et ils ramènent pour eux une efficacité importante puisqu'ils disent que les résultats sont bons. C'est un espoir réel pour les patients. Il y a une amélioration de la qualité de vie. C'est un traitement en ambulatoire qu'ils soulignent, un suivi en consultation et des effets secondaires qui seraient moindres que le comparateur, le docétaxel, c'est ce qu'ils disent, avec une amélioration de la survie.

Je passe sur le PUT-RD, ils ne l'ont pas eu, ils n'ont pas de connaissance de PROM. Ils demandent à ce que le suivi soit bien fait par contact téléphonique facilité. Leur conclusion, c'est de dire que par rapport à ce qu'ils évaluent dans l'efficacité et les moindres effets secondaires, ils demandent une prise en charge par les collectivités.

La deuxième contribution, c'est une autre association qui s'appelle l'Association Patients en réseau, qui a 88 membres adhérents, mais qui a surtout des abonnés sur les réseaux sociaux, quelques milliers. Elle est non agréée. Elle fait surtout dans le verbatim de patients, sur le fardeau de la maladie. Je passe assez vite.

En conclusion, évidemment là aussi, ils supportent l'accès précoce. Pour eux, c'est une option thérapeutique qui s'ajoute. C'est une chance de vivre plus longtemps en attendant que la recherche avance, et que les nouvelles options thérapeutiques anti-RET de deuxième génération puissent voir le jour.

Voilà, les deux contributions. Il y a une attente d'une délivrance en officine de ville pour plus de facilité au quotidien. Ils n'ont pas eu le PUT-RD. Ils ne relèvent pas un PROM particulier, mais ils demandent que l'hypertension soit surveillée notamment, et la toux sur les bicites, les pneumopathies ou les récidives.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Jean-Pierre. Je vous propose de passer au vote.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Puis-je juste faire un commentaire, après on passe au vote. L'idée ce n'est pas de réagir, c'est que pour l'accès précoce, c'est toujours compliqué ces dossiers où on a le droit commun et l'accès précoce, en même temps, c'est vrai, on l'a déjà dit. Mais c'est vrai que pour l'accès précoce, on n'est pas censés, de ce que vous avez compris, revoir les bénéfices-risques, l'efficacité, la tolérance qui normalement a déjà été évaluée par l'ANSM, et nous voyons juste les critères de l'accès précoce. C'est sûr que c'est compliqué d'enchaîner les deux. Si jamais l'accès précoce est refusé, on verra bien. Finalement, les patients auront accès à cette molécule en deuxième ligne qu'avec le droit commun. Je ne connais pas trop les délais, mais comme l'a dit Serge, cela met, je ne sais pas s'il y a six mois, trois mois ou un an et demi, il y aura des patients dans l'intervalle qui

attendront et qui n'auront pas la molécule. C'est toujours compliqué. Il faudra peut-être rediscuter comment on fait cela.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Clément. On passe au vote.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je vous rappelle les quatre critères. La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante. Il n'existe pas de traitement approprié. La spécialité est susceptible d'être innovante. La mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu de son statut, Madame Barka ne prend pas part au vote.

Concernant le premier critère, la spécialité destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante, nous avons 20 voix pour.

Concernant le deuxième critère, il n'existe pas de traitement approprié, nous avons 7 voix pour, 13 voix contre.

Concernant le quatrième critère, la spécialité est susceptible d'être innovante, nous avons 20 voix pour.

Concernant le quatrième critère, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, nous avons 19 voix pour et 1 voix contre.

C'est un avis défavorable.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

ase mixte	12	GLORY	4, 13
bicites	21	ligne ped	8
Flat Iron	13	taxonavastine.....	10