



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 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. LORVIQUA - Examen – Réévaluation SMR

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à LORVIQUA. Le chef de projet va présenter ce dossier.

Élisabeth Gadea-Bouvet, pour la HAS.- Il y a un déport de Madame Castaigne pour LORVIQUA.

(Sylvie Castaigne quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vois qu'il y a deux contributions, l'association « Je ne Vair ! » et ALK France Cancer Poumon.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit de la réévaluation du lorlatinib, LORVIQUA, qui est un inhibiteur ciblant le domaine de la tyrosine kinase de l'ALK dans son indication de deuxième ligne et plus à la demande de la commission de transparence dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK positif avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou céritinib comme premier traitement par un ITK ALK, ou crizotinib et au moins un autre ITK ALK.

Depuis 2013, chez les pré-traités, la commission de transparence a examiné plusieurs ITK anti-ALK ciblant cette anomalie génétique. Il y a eu le crizotinib, l'alectinib, le céritinib, le brigatinib, et enfin le lorlatinib. Le lorlatinib a eu une AMM conditionnelle en mai 2019 chez les pré-traités et en 2020, la CT a octroyé un avis conditionnel avec un SMR faible et une ASMR V sur la base d'un essai de phase 1-2, une étude multi-cohorte non comparative qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib.

La commission avait conditionné le maintien de son avis favorable d'inscription à la mise en place d'un recueil de données observationnelles dont l'objectif était de décrire les caractéristiques des patients traités par lorlatinib (antécédents de traitement, statut mutationnel), leur évolution clinique (taux de réponse, durée de réponse, survie sans progression et survie globale) et le profil de sécurité du traitement.

La commission recommandait que ce recueil soit défini en collaboration avec l'Intergroupe francophone de Cancérologie thoracique sur la base des initiatives déjà existantes, notamment l'étude LORLATU, chez les patients traités dans le cadre de l'ATU. Ainsi, la commission a demandé à réévaluer cette spécialité un délai de deux ans sur la base :

- des résultats de cette étude ;
- des données collectées pendant la période de l'ATU et toutes les données observationnelles permettant de caractériser l'utilisation de LORVIQUA et l'évolution des patients traités ;
- de l'ensemble des nouvelles données cliniques dans cette indication.

La présente réévaluation fait suite à la mise à disposition des résultats finaux de l'étude LORLATU, rétrospective observationnelle, d'une autre étude rétrospective internationale, l'étude GLASS, et de nouvelles données collectées d'ATU.

À l'occasion de cette réévaluation, le laboratoire revendique un service médical rendu important au lieu de faible tel qu'il avait été obtenu en 2020.

Je vais laisser la parole à Serge Kouzan, qui a un diaporama pour vous. Il y a deux contributions de patients pour ce dossier.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Dans un premier temps, je vais dépeindre un peu le décor. La mutation ALK est une inversion d'un bras qui donne un gène de fusion qui active les voies de signalisation métaboliques d'aval et qui donne donc des cellules qui ont une addiction oncogénique. C'est une mutation beaucoup moins fréquente que l'EGFR. Cela touche des gens qui peuvent être non fumeurs. En général, les deux tiers sont non fumeurs. Cela touche des gens relativement jeunes et c'est volontiers métastatique au niveau du cerveau.

Dans ce paysage, on a un certain nombre de molécules. Historiquement, la première était le crizotinib, qui a d'abord été validé en deuxième ligne puis en première ligne. Le problème du crizotinib est double. D'une part, il a une faible pénétration au niveau du système nerveux central et d'autre part, mais ce n'est pas exclusif au crizotinib., il y a une apparition de mécanismes de résistance qui sont de deux types.

Le premier, ce sont des mutations au niveau de cette protéine de fusion qui font que la molécule devient moins sensible, un peu comme les bactéries avec les antibiotiques. Il y a une autre façon d'échapper au traitement, c'est soit quand il y a des mises en jeu de voies alternatives métaboliques, comme KRAS ou EGFR, ou carrément une modification histologique où l'on se trouve par exemple devant un carcinome à petites cellules, et à ce moment-là il faut totalement changer de paradigme et on n'est plus du tout dans le paradigme d'un traitement ciblé.

Le crizotinib était la première molécule historique disponible. Ensuite, il y a eu des TKI de deuxième génération qui ont tous eu une AMM et une évaluation en première ligne, car ils ont démontré une supériorité par rapport au crizotinib, que ce soit l'alectinib et le brigatinib.

Il y a une autre molécule, qui s'appelle le cétinib, qui a une AMM conditionnelle de deuxième et troisième ligne et qui n'a pas été revue en commission de transparence depuis qu'elle a eu cette obtention vraiment en deuxième ligne.

Pour revenir à la problématique des mutations ALK dépendantes, en fait, on est devant un raisonnement un peu parallèle à ce qu'il se passe en infectiologie. Sur la diapositive suivante, c'est juste à titre illustratif, vous avez un tableau où vous avez en colonne les cinq molécules actuellement disponibles, et en ligne vous avez différentes mutations. Le bleu clair, le gris ou le bleu sombre sont les degrés de sensibilité.

En fonction de la mutation que l'on doit réétudier en refaisant une biopsie du nouveau site où il y a progression tumorale, on peut choisir la molécule adéquate. À titre purement informatif,

le lorlatinib est la colonne de droite. Pour le moment, il est assez bien positionné en ce qui concerne la sensibilité pour les mutations ALK dépendantes.

Quel était le dossier qui nous a fait donner la valorisation en 2019 ? D'abord, c'était une AMM conditionnelle et c'est un dossier absolument « standard », maintenant, de ces TKI où il y a une analyse intermédiaire d'une étude monobras de phase 1-2 où il y avait donc trois cohortes sur six qui impliquaient les patients d'intérêt qui sont ciblés par l'AMM, avec un taux de réponse à 40 % et un taux de réponse intracrânienne un peu similaire, une durée de réponse de 7 mois, une durée de réponse intracrânienne de 14 mois.

La survie globale, c'est la courbe que vous voyez là. C'est monobras, donc on ne peut absolument rien en dire. Nous sommes vraiment devant cette typologie d'essai où l'on ne sait pas comment positionner la chose.

La tolérance était gérable.

C'est ce dossier qui avait fait donner un SMR faible et une ASMR V, comme pour tous les autres dossiers de TKI que nous voyons à ce stade, finalement.

Il y avait une demande d'autres études. L'industriel revient avec un certain nombre de choses. Je parle pour l'indication actuelle et je souligne ceci, et vous verrez pourquoi dans quelques diapositives. En ce qui concerne l'essai princeps dont je vous ai rappelé les grandes lignes des résultats sur la diapositive précédente, nous n'avons rien. Il est écrit que nous aurons peut-être un rapport final à la fin de cette année.

Il y a une ATU de cohorte. On sait simplement qu'il y a 82 patients inclus, mais nous n'avons aucune donnée de suivi. Il y a donc une étude post-inscription, LORLATU, qui a été faite par un réseau français d'investigation clinique en cancérologie, l'IFCT. Cela concerne 209 patients. Les patients sont en cohérence avec ce que l'on connaît de l'épidémiologie, c'est-à-dire une légère prédominance féminine, des patients non-fumeurs, un âge relativement jeune et beaucoup de métastases cérébrales.

Le taux de réponse que l'on retrouve est du même ordre de grandeur que celui qu'il y avait dans l'étude de phase 1-2. Il y a 4 % de rémissions complètes. La médiane de la PFS est grosso modo de 10 mois. La médiane de survie est de 33 mois, mais le problème, et nous le voyons sur la diapositive suivante, est donc l'empilement des histoires chronologiques des patients dans cette cohorte. En abscisse, vous avez le temps. Vous voyez les verticales, avec 20 mois, 40 mois, 60 mois. En bleu, vous avez le traitement avant le lorlatinib. Vous voyez qu'il y a une proportion non négligeable de gens qui avaient un traitement pendant 20 mois voire plus. Il est clair qu'il s'agit d'une population hétérogène avec, comme souvent dans ces études monobras, pour des ordres génotypiques qui ne sont pas diagnostiqués d'entrée de jeu, une sélection de gens qui ont survécu et à qui on fait un diagnostic génotypique secondairement et on applique le TKI.

Il y a aussi eu des données d'accès précoce internationales. Nous avons aussi un taux de réponse de 60 % qui vaut ce qu'il vaut. Les données de tolérance qui ont été fournies montrent que le profil de tolérance reste identique. C'est-à-dire qu'il y a des hyperlipidémies, il peut y avoir des troubles cognitifs ou des troubles de l'humeur, des problèmes de tolérance

cardiovasculaire. Globalement, c'est « gérable » compte tenu de la pathologie dans laquelle on évolue.

En conclusion, je vais séparer mes conclusions pour deux domaines. Là, on parle de l'AMM de 2019, où c'était en TKI de deuxième-troisième ligne. Les données qui sont fournies ne changent rien à la problématique que nous avons initialement. Nous avons un taux de réponse, nous n'avons pas de comparatif, donc en gros il n'y a aucune raison de modifier la valorisation qui avait été octroyée en 2019. La place de ce médicament reste identique. C'est-à-dire que quand on a une progression, il faut avoir un nouveau diagnostic cytogénétique et si la mutation est ALK sensible et si le type de mutation le rend sensible au lorlatinib, à ce moment-là le lorlatinib peut être intéressant.

Cependant, entre temps, l'industriel a développé, comme tous les autres d'ailleurs, cette molécule en première ligne. Le développement a donc été réalisé, l'AMM a été déposée. C'est un développement en comparaison avec le crizotinib, donc avec la molécule de référence historique qui est intrinsèquement plus faible que les autres à cause de sa mauvaise pénétration dans le système nerveux central. Il y a donc une AMM qui a été octroyée, et je pense que nous verrons dans quelques mois cette indication. En gros, il faut être un peu « schizophrène ». C'est-à-dire que pour l'indication de deuxième-troisième ligne, les données qui nous sont fournies ne changent rien, par contre, dans un autre domaine, c'est-à-dire en première ligne, il y a des nouvelles données qui vont changer la donne pour cette molécule de manière très significative.

Voilà, je crois que j'ai terminé.

Étienne Lengliné, Vice-Président. - Il y avait des contributions.

Fatiha Barka, membre de la CT. - Il y a deux contributions. La première, c'est l'association ALK France Cancer Poumon, qui est une association récente puisqu'elle a à peine un an. Elle recense 190 personnes dans l'association, composée majoritairement de patients et d'aidants, avec une quarantaine de patients qui sont sous lorlatinib ou qui ont déjà pris le traitement dans leur parcours médical.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur le quotidien, ils évoquent de la fatigue, de l'essoufflement, des douleurs, qui impactent leurs facultés de concentration, mais également de l'anxiété face à la peur des rechutes, qui génère des difficultés à se projeter dans l'avenir.

Ils relatent un exemple d'une personne diagnostiquée en 2014, qui a bénéficié de cinq ans d'essai clinique et qui arrive à un nombre de plus de 80 examens, IRM, scanners, PET-Scan et radiothérapie, en 8 ans.

En ce qui concerne l'expérience par rapport aux thérapies, les thérapies les plus adaptées pour le cancer du poumon ALK sont les thérapies ciblées. Elles sont parfois efficaces très rapidement les premières semaines, et souvent les premiers mois. Elles permettent de soulager les douleurs provoquées par les différentes tumeurs.

Elles permettent de limiter les déplacements dans les hôpitaux, car il y a une prise quotidienne à la maison, et de limiter également les effets secondaires par rapport à des thérapies

traditionnelles telles que la chimiothérapie, mais le suivi médical n'est pas suffisant et ils souhaitent aborder une prise en charge avec un suivi fait par des infirmières coordinatrices, un suivi psychologique plus régulier, un suivi diététique et de la kinésithérapie au besoin.

Ils évoquent également des médecins complémentaires telles que l'acupuncture ou l'ostéopathie.

Globalement, ils indiquent que les effets secondaires sont plutôt bien acceptés lorsqu'ils ne nuisent pas trop à la qualité de vie, car les patients sont très satisfaits d'avoir des thérapies ciblées au lieu d'avoir de la chimiothérapie. En ce qui concerne les attentes par rapport à la nouvelle thérapeutique, ils évoquent la prolongation de la durée de vie des patients, l'allongement de l'efficacité des traitements en réduisant la fréquence d'apparition des résistances, et le fait d'éviter la progression cérébrale très fréquente chez les cancers du poumon ALK et, si elle est présente, que la thérapie soit efficace pour traiter les métastases cérébrales.

Par rapport à l'expérience en ce qui concerne le médicament évalué, ils retrouvent toujours très souvent une fatigue chronique, une prise de poids modérée due à une augmentation de l'appétit, des sautes d'humeur avec un peu de déprime aussi. Malgré tout, ce qui revient très souvent chez eux, c'est que lorlatinib donne de l'énergie aux patients par rapport aux autres traitements de thérapie ciblée dont ils ont pu bénéficier.

Le symptôme le plus important et le plus fréquent avec le lorlatinib, est la hausse du taux de cholestérol, et pour certains du taux de triglycérides. La plupart des patients doivent prendre des statines en plus pour contrôler les taux. Ils évoquent malgré tout une prise quotidienne à heure fixe, sans contrainte de prendre le traitement pendant le repas, avec la facilité de pouvoir récupérer le médicament en pharmacie.

Ils indiquent que le traitement est très efficace en ce qui concerne les métastases cérébrales particulièrement.

Voilà pour la première association.

Il y a ensuite l'association « De l'Air ! ». C'est une association non agréée qui recense une centaine d'adhérents. Je ne détaillerai pas l'impact de la maladie au quotidien parce qu'il est quasiment le même que pour la précédente association. Ils indiquent que le long terme est peu présent du fait de la mortalité élevée des patients à ce stade. L'impact de l'équilibre de la vie sur la qualité de vie ainsi que la sensation d'être enfermé, avec les angoisses, ne les incite pas à aller vers les autres, vers l'extérieur.

En ce qui concerne les principales thérapeutiques utilisées, ils indiquent que les fusions d'ALK sont des altérations moléculaires présentes dans 4 % à 5 % des adénocarcinomes bronchiques de diagnostic simple et rapide avec une immunohistochimie fiable. Le pronostic de ce cancer a été révolutionné par la mise à disposition de molécules per os permettant des espérances de vie au-delà de 8 ans. En première ligne, les traitements recommandés sont l'alectinib et le brigatinib.

Sans cette molécule, ils indiquent que l'alternative serait l'utilisation de la chimiothérapie à base de pemetrexed, compte tenu de la sensibilité particulière de ces cancers.

La poursuite d'un traitement per os, malgré quelques effets secondaires inhabituels, est différente des molécules de première ligne et concourt à une qualité de vie optimale.

Voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Clémence a une remarque.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, j'ai une remarque sur lorlatinib. Comme l'a dit Serge, il y a probablement un dossier qui va arriver pour la première ligne étant donné les résultats de l'essai CROWN versus le crizotinib, mais ce n'est pas la question aujourd'hui. Ce qui m'interrogeait, c'était malgré tout un SMR faible. Cela me perturbe un peu chez ce médicament qui donne quand même des rémissions complètes et qui a une efficacité au niveau cérébral. Oui, c'était monobras, il n'y a pas la comparaison, mais je trouve cela difficile.

On voit beaucoup de dossiers passer. Je pense que l'on ne peut pas vraiment statuer sur l'ASMR parce qu'avec les données que nous avons là il n'y a pas de comparaison clairement établie avec une autre molécule, mais s'agissant d'un SMR faible alors qu'on voit qu'il y a une réponse prolongée et parfois complète, j'ai envie de mettre au moins un SMR important. Je ne sais pas ce que vous en pensez. Est-ce que cela ne vous choque pas de rester sur un SMR faible ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Clémence, est-ce que tu considères que les données que nous avons aujourd'hui sont meilleures et apportent des éléments par rapport à l'évaluation que nous avons faite la dernière fois ? Finalement, c'est la question. La dernière fois, nous nous étions déjà posé la question de savoir si à partir de ces données nous restions à un SMR faible ou si nous passions à un SMR modéré ou important. Aujourd'hui, est-ce que les données telles qu'elles arrivent sont susceptibles de nous faire changer par rapport à ce que nous avons eu au départ ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je pense que la dernière fois, j'avais déjà dû être plutôt en faveur d'un SMR important. Après, bien sûr, chacun évalue comme il le sent. C'est pour cela que je réitère mon propos. Pour moi, quand il y a des réponses complètes, même quelques-unes et on a l'impression d'une efficacité au niveau cérébral, je trouve difficile de donner un SMR faible, mais bien sûr il n'y a pas d'élément clairement nouveau depuis la dernière fois. Malgré tout, mon avis reste le même.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres commentaires ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Puis-je faire un commentaire là-dessus ? Pour toutes les molécules de traitement ciblé que nous avons vues passer avec des AMM conditionnelles et sur des études monobras, nous avons mis un SMR faible et une ASMR V. Je pense que ce qui pèse dans la balance, c'est la qualité très faible de démonstration. Je suis tout à fait d'accord avec Clémence sur le fait que c'est vrai que parfois c'est un peu bizarre, mais voilà, c'est une position que nous avons adoptée et qui me semble quand même assez cohérente pour éviter qu'à la fin, nous ayons des validations à 100 % sur des études monobras sans comparateur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Qu'attendions-nous de l'EPI quand nous l'avons demandée en 2020 ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est une excellente question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne sais pas. Je pense que cela n'amène rien, c'est clair.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- On voit que c'est grosso modo en ligne avec les données de l'étude clinique.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Absolument, sur le plan de l'épidémiologie et des taux de réponse, c'est la même chose.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a pas de gros signal de différence, mais c'est absolument tout ce que l'on peut en dire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que nous avons les éléments pour voter et les éléments de discussion. Nous votons donc sur le maintien ou non-maintien.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Le maintien, cela veut dire que nous laissons un SMR conditionnel. Non ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, c'était un SMR faible et une ASMR V. C'est bien cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'était un SMR faible et une ASMR V, mais c'était un avis conditionnel de l'obtention de l'EPI. Vous restez sur un SMR faible et une ASMR V, en fait.

Clémence Basse, membre de la CT.- Est-ce que nous restons sur du conditionnel aujourd'hui ? Non, c'est fini, là. Nous réévaluons post-conditionnel.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La, je voulais juste vous remettre les demandes. L'AMM reste conditionnelle. Vous voyez qu'en 2019 il y avait la conditionnalité de l'étude CROWN, qui a été obtenue avec la première ligne. Il y avait une demande d'étude monobras pour confirmer l'efficacité de lorlatinib après alectinib ou céritinib, donc en deuxième ligne de traitement, qui est attendue pour le 30 juin 2024. Dans l'extension d'AMM dont a parlé Serge en première ligne, l'AMM reste conditionnelle à l'obtention de cette étude monobras pour la deuxième ligne de traitement, donc on continue à avoir une AMM conditionnelle.

Clémence Basse, membre de la CT.- L'AMM pour la première ligne est conditionnée à l'AMM pour la deuxième ligne ? C'est ce que vous venez de dire ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, il y a deux études.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y avait deux études demandées en 2019. La première étude, CROWN, a été levée puisque maintenant l'indication est en première ligne, mais l'AMM reste conditionnelle avec la demande de l'étude monobras en deuxième ligne, dont le rapport est attendu en 2024.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela n'aura peut-être plus de sens à partir du moment où il sera en première ligne. Il n'y a pas de raison de changer, là.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 17 votants sur ce vote, 16 voix pour un maintien et 1 voix contre ce maintien.

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