



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 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. Capmatinib - Examen — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons au capmatinib. Il n'y a pas d'expert externe.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Le produit capmatinib, que nous allons à présent examiner, a récemment reçu une AMM centralisée le 20 juin 2022 dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant une mutation entraînant le saut de l'exon 14 au niveau du récepteur MET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

L'objet de la demande d'aujourd'hui est une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans cette même indication. Nous allons à présent balayer les quatre critères pour cet accès précoce.

Premièrement, s'agit-il d'une maladie grave, rare ou invalidante ? Il semble que le critère soit rempli dans la mesure où le cancer bronchique non à petites cellules est un cancer de mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 30 % tous stades confondus, et où il engage le pronostic vital. La mutation induisant un saut de l'exon 14 est rare puisqu'elle représente 3 % à 4 % des cancers bronchiques non à petites cellules.

Sur la question de l'existence d'un traitement approprié, je vous rappelle ici les recommandations actuelles françaises dans le cancer bronchique non à petites cellules, qui préconisent, pour les patients sans altération ciblable EGFR, ALK ou ROS1, en première ligne de traitement, soit une immunothérapie, soit une immunochimiothérapie, soit une chimiothérapie avec un doublet à base de sels de platine. En deuxième ligne, les patients ayant reçu de l'immunothérapie seront traités par une chimiothérapie à base de sels de platine. Ceux ayant reçu une immunochimiothérapie seront traités par une monochimiothérapie de type docétaxel. Ceux ayant reçu un doublet de chimiothérapie seront traités par immunothérapie.

Pour les nouveaux inhibiteurs du MET, les recommandations AURA préconisent une recherche de la mutation du saut de l'exon 14 en deuxième ligne et plus, et en option le capmatinib en deuxième ligne de manière un peu anticipée dans le cadre de l'accès précoce, ou une inclusion des patients dans les essais cliniques. Les dernières recommandations américaines NCCN de 2022 proposent le capmatinib avec le tépotinib dès la première ligne.

On peut donc a priori considérer que le besoin médical est partiellement couvert dans cette indication.

Si on considère les traitements actuellement existants dans cette indication, nous avons le tépotinib, qui est un autre inhibiteur du MET avec une AMM européenne depuis février 2022, mais qui est actuellement non pris en charge au remboursement dans cette indication, donc qui est non disponible et qui, selon la doctrine, ne devrait pas être pris comme un traitement approprié.

Il y a les protocoles de chimiothérapie et/ou l'immunothérapie, qui sont des comparateurs cliniquement pertinents et qui pourraient être considérés comme des traitements appropriés.

Enfin, nous avons le crizotinib, qui est disponible uniquement en accès compassionnel en France via une RTU et qui est cité dans les recommandations NCCN américaines comme une option dans certaines circonstances, en alternative au capmatinib et tépotinib, et qui pourrait également être considéré comme un traitement approprié par la commission.

Nous arrivons ensuite au caractère présumé innovant du produit. Les données disponibles à l'appui de cette demande reposent sur l'étude Geometry Mono-1, une étude multicentrique non comparative, avec notamment une cohorte de 69 patients ayant inclus des patients pré-traités avec une ou deux lignes de traitements, donc la cohorte 4, et une cohorte d'expansion, la cohorte 6, qui incluait 31 patients uniquement après une ligne de traitement, donc en deuxième ligne de traitement, et qui a été réalisée sans hypothèse statistique préspecifiée.

Je précise que 80 % des patients avaient reçu une ligne systémique antérieure et 16 % deux lignes de traitement antérieures, donc c'était majoritairement en deuxième ligne de traitement. Il s'agissait majoritairement de chimiothérapies. Le critère de jugement principal est un critère radiologique puisqu'il s'agit du taux de réponse objective déterminé par un comité indépendant selon les critères d'évaluation tumorale RECIST, et qui ne présage pas avec certitude de la guérison clinique ou de la survie des patients.

À l'analyse principale de la cohorte 4, le taux de réponse rapporté dans la cohorte 4, donc en deuxième et troisième ligne, a été de 40,6 %, avec exclusivement des réponses partielles. Pour la cohorte 6, le taux rapporté à l'analyse principale est de 44,1 %. Les critères de jugement secondaires exploratoires rapportent une durée médiane de réponse de 9,7 mois, une médiane de survie sans progression de 5,42 mois et une médiane de survie globale de 13,57 mois.

Je laisserai Serge Kouzan détailler la tolérance de ce produit, mais dans le PGR, les risques importants identifiés sont l'hépatotoxicité, les pneumopathies interstitielles diffuses et les pancréatites.

Sur la base de ces données, nous pouvons nous interroger sur le changement substantiel apporté par ce produit dans la mesure où les données sont de faible niveau de preuve, avec des données issues d'une étude de phase 2 non comparative, un critère principal de jugement qui est radiologique et une impossibilité de quantifier l'apport du produit par rapport aux alternatives existantes en l'absence de comparaison directe ou indirecte vis-à-vis de ces alternatives, et de placer ce produit par rapport à ses comparateurs.

Il s'agit d'un nouveau mécanisme d'action, puisqu'il cible spécifiquement le récepteur à tyrosine kinase MET, mais il est à noter qu'il existe autre traitement. Nous l'avons vu avec le tépotinib qui est également un inhibiteur du MET. Néanmoins, ces deux produits ont été développés de façon concomitante.

Il y a une étude de phase 3 qui est en cours, l'étude de phase 3 GEOMETRY, randomisée, comparative versus immunochimiothérapie, le docétaxel. Il y a donc une étude ouverte chez les patients avec un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou

métastatique, une mutation MET exon 14, et qui auront progressé après une ou deux lignes de traitement systémique antérieures.

Vous aurez à voter sur le quatrième critère, « la mise en œuvre du traitement ne peut être différé », qui découlera des critères précédents.

Avant de voter sur ces critères, je laisse la parole à nos deux experts sollicités, Sylvie Chevret et Serge Kouzan, qui ont bien voulu examiner ce dossier. Nous avons deux contributions patients.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce qui est intéressant dans cette mutation, c'est qu'il s'agit d'une mutation où il y a un exon qui va être supprimé. C'est une protéine qui est active dans le développement embryonnaire, la cicatrisation des plaies, etc.

Sur cette diapositive, on voit que normalement, quand il y a un épissage normal, on coupe les segments intermédiaires et on raboute les exons qui donnent donc 13, 14, 15. Ici, ce n'est pas une mutation sur la protéine. C'est le fait que l'épissage se passe mal et que finalement, l'exon 14 disparaît.

Cet exon 14 est important pour la dégradation de la protéine parce que c'est là que se fixent les étiquettes pour que ce soit dégradé dans le protéasome. En fait, en gros, c'est une protéine qui va activer le métabolisme cellulaire et qui ne va plus être dégradée.

Cela s'oppose aux autres mutations qui sont des mutations avec amplification sans perte d'exon. La biologie et les tentatives d'inhibition de ces molécules ont beaucoup hésité. Il y a eu pendant une vingtaine d'années des résultats décevants parce qu'on mélangeait les amplifications et les pertes d'exon.

Au sein du spectre des cancers du poumon, vous voyez à droite la moitié où il n'y a pas de mutation identifiée pour le moment. Sur la moitié de gauche, il y a un certain nombre de mutations. Nous les avons quasiment toutes vues jusqu'à présent. Le MET fait 1 % à 3 % des cancers du poumon.

Sur la diapositive suivante vous voyez quelques particularités cliniques de ces cancers du poumon. Ce ne sont pas que des adénocarcinomes. Il y a d'autres histologies, comme par exemple des carcinomes sarcomatoïdes, les carcinomes à grandes cellules, etc. Il a des caractéristiques cliniques qui le mettent au milieu du spectre entre les mutations EGFR et les mutations KRAS. C'est-à-dire qu'il y a moins d'Asiatiques, les patients sont un peu plus âgés, il y a un usage du tabac une fois sur deux grosso modo, et cela confère aussi une sensibilité à l'immunothérapie. La sensibilité semble proche des mutations KRAS. J'en parle parce que nous verrons tout à l'heure que cela fait partie des options de première ligne.

L'influence pronostique de la mutation n'est pas claire. On ne sait pas si c'est un cancer plus ou moins agressif que les autres et en tout état de cause, actuellement, cette mutation se réalise en deuxième ligne de manière systématique.

Sur les diapositives suivantes, on voit qu'il y a deux autres inhibiteurs de MET. Il y en a un qui a une activité imparfaite et inconstante, le crizotinib, qui est un inhibiteur de première génération avec une mauvaise pénétration intra-cérébrale, mais qui est surtout actif dans les mutations ALK. Il n'a pas d'AMM et le taux de réponse varie entre 10 % et 30 % dans la littérature.

Le tépotinib, auquel le chef de projet a fait allusion tout à l'heure, vient aussi d'avoir l'AMM européenne. C'est un médicament également inhibiteur spécifique de la mutation exon 14 et nous allons probablement le voir prochainement.

En fait, la discussion concernant l'effet thérapeutique doit se faire à l'aune de ce qui est disponible quand on est en deuxième ligne. Ce qui est disponible, c'est simplement le TAXOTERE, donc le docétaxel, dont j'ai mis les trois derniers résultats, un ancien et deux semi-récents. Grosso modo le taux de réponse est aux alentours de 10 % à 13 %. La durée de réponse est de 4 à 5 mois. La PFS est aux alentours de 3 mois et la médiane de survie est aux alentours de 8 mois. Le taux de survie à 1 an est aux alentours de 30 % à 35 %. Voilà un peu le background dont il faut se rappeler pour la suite des événements.

Sur la diapositive suivante, ce qui est important c'est qu'il y a une phase 3 en cours qui est contre le docétaxel en deuxième ligne puisque les caractéristiques de cette mutation font que la première ligne avec chimioimmunothérapie fait partie du standard. Il y a eu une ATU pour laquelle il y avait eu un peu moins d'une centaine de patients recrutés.

Nous sommes en face d'un dossier où, comme tous les dossiers de médicaments TKI que nous avons vus ces deux ou trois dernières années, c'est un essai de phase 2, et pas de phase 1-2 parce que la dose avait déjà été déterminée auparavant, et où il y avait plusieurs cohortes qui ciblaient non seulement les mutations porte d'exon 14, mais également les amplifications, celle-ci ayant été interrompue pour futilité.

Nous n'allons examiner les résultats que d'une seule cohorte, la cohorte 4 qui se poursuit par la cohorte 6, en sachant que l'autre cohorte sur mutation exon 14 concernait des patients naïfs et est donc « hors sujet ». La dose avait été déterminée dans des essais précédents.

En gros, c'est donc une analyse intermédiaire de cette cohorte. Les patients avaient tous la mutation exon 14, ils avaient tous un ECOG 0 ou 1, comme d'habitude. Ils étaient tous en échec d'une ou deux lignes préalables. Les métastases cérébrales actives étaient exclues de même qu'un traitement antérieur par crizotinib, ce qui est logique.

Il y a une centaine de patients. Les caractéristiques recouvrent un peu ce que je disais tout à l'heure. Ce sont surtout des Caucasiens, des femmes en légère majorité, des fumeurs en légère majorité. Il y a des métastases cérébrales dans 20 % des cas, osseuses dans 62 % des cas. Concernant les traitements préalables, il y a eu quand même 40 % de chirurgie. Nous reverrons cela tout à l'heure. Il y a eu de la chimiothérapie en grande majorité et un tiers d'immunothérapie ainsi que 48 % de radiothérapie.

Ce n'est pas un essai randomisé et il y a des patients qui ont eu des histoires très prolongées, comme on le voit sur la diapositive suivante. Ici, ce sont des histogrammes de répartition de patients en fonction du délai entre le diagnostic de la maladie initiale et le début du traitement

par capmatinib. Vous voyez que l'abscisse va jusqu'à 174 mois. Certes, c'est un cas ou deux, mais on voit que la répartition fait qu'il ne s'agit pas de maladie d'un seul tenant agressive. Il y a eu beaucoup de cas où il y a eu une maladie initiale, et d'ailleurs une chirurgie initiale, puisqu'il y avait 40 % de gens opérés, et puis une récurrence plus tardive.

Par contre, et c'est le dernier item sur la diapositive, le délai entre la dernière récurrence et la mise sous traitement est d'un mois, plus ou moins deux mois. On a l'impression que ce sont des maladies qui ont pu démarrer très longtemps auparavant mais quand elles deviennent métastatiques, ensuite, le délai entre le diagnostic de la métastase et le début du traitement est relativement court.

Sur les diapositives suivantes, il y a les résultats. Les modifications du protocole, c'est juste un recentrage sur les mutations. Le critère principal est le taux de réponse. Il y avait un seuil de futilité qui avait été déterminé. Le taux de réponse a été déterminé à 6 semaines par un comité indépendant. Ce sont les critères RECIST standard.

Il y avait plein de critères secondaires non hiérarchisés. En gros, le taux de réponse est de 44 %. Il y a une réponse complète sur les 100 patients inclus. Il y a 44 % de réponses partielles et le reste est soit stable, soit à 6 % de progression. Quand on recortique, le taux de réponse est légèrement meilleur, plutôt 50 % en deuxième ligne et 40 % dans le mix de deuxième et troisième ligne. Le taux de contrôle de la maladie n'a ici aucune pertinence. Je ne comprends pas que les industriels nous donnent des données qui n'ont aucune pertinence. Pour des maladies qui évoluent depuis des années, cela n'a aucun intérêt.

S'agissant de la durée de réponse, la médiane est à 9-10 mois. Vous voyez les chiffres de la SSP. C'est 30% à 12 mois, c'est 16% à 24 mois. La survie à 12 mois est de 58 % et à 24 mois de 39 %. Nous n'avons pas de données sur les métastases cérébrales donc en gros, le seul critère un peu pertinent, c'est 44 % de réponses dont quasiment pas de réponses complètes.

La tolérance est faite sur tous les patients qui ont été inclus et traités par capmatinib, pas seulement le cancer du poumon. En gros, c'est une molécule qui est modérément tolérée. Les événements indésirables de grade 3-4 possiblement liés au traitement concernent 40 % à 49 % des patients. Il y a un effet secondaire qui est assez classe-dépendant. Tous les anti-MET font cela. Ce sont les œdèmes périphériques. Ensuite, il y a des augmentations d'enzymes pancréatiques ou hépatiques.

Les événements graves possiblement liés au traitement sont 13 %. Il y a 3 % d'arrêts liés au traitement. En gros, sur ce petit chaland de patients, la toxicité peut être étiquetée de « gérable », mais avec toutes les incertitudes de cette précocité de développement.

Sur la diapositive suivante, je vais vous montrer comment se positionne ce capmatinib par rapport à tous les traitements TKI que nous avons vus dans les dernières années. Le premier tiers à gauche, ce sont des taux de réponse de 65 %. Dans le milieu, ce sont des taux de réponse de 55 %, et à droite, ce sont des taux de réponse qui sont entre 35 % et 60 %.

Le capmatinib, celui qui est entouré en rouge, est dans cette ligue. Il est à peu près proche de son voisin, qui est l'alectinib. Il n'est pas loin non plus du crizotinib. En fait, ce taux de réponse, qui est moyen, ne préjuge pas de l'utilité de la molécule parce qu'on a des molécules qui ont

ce type de taux de réponse et qui ont par ailleurs été validées dans les études comparatives contre traitement de référence. Voilà ce que je voulais dire sur cette diapositive.

Sur la diapositive suivante, le taux de réponse est dans la partie un peu moins bonne que 70 %, mais il y a des précédents. C'est l'alectinib, qui a eu un positionnement tout à fait correct avec un taux de réponse identique.

Il y a un essai de phase 3 en cours, donc nous aurons les résultats. Je crois qu'il a débuté en 2020. Je pense que ce qui est important, c'est surtout de mettre ce taux de réponse de 44 %, en regard avec le taux de réponse qui est très, très, très médiocre voire catastrophique du docétaxel en deuxième ligne, qui est de 10 %.

En ce qui concerne la dernière diapositive, ce sont mes propositions pour l'accès précoce. Il s'agit de dire « oui » aux quatre critères. Il n'y a pas de problème pour les deux premiers. Le comparateur est le docétaxel, avec un taux de réponse aux alentours de 10 %. En ce qui concerne la présomption d'innovation, le taux de réponse de 44 %, associé au fait que c'est un inhibiteur très spécifique d'une mutation très spécifique, laisse espérer d'une efficacité que nous aurons lorsque nous aurons le résultat de l'essai de phase 3 en cours.

Voilà ce que je voulais dire.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Je vais aller vite. C'est un essai de phase 2 comparatif qui s'apparente à un essai basket sans le dire. Il a été planifié au départ sur trois cohortes qui correspondaient à des amplifications nettes et donc pas les mutés.

Le fait de s'intéresser aux mutés est intervenu en cours d'essai, environ trois mois après le début des inclusions. Ils ont ajouté la cohorte 4, puis ils ont ajouté la cohorte 5, la cohorte 6, la cohorte 7, et ils les ont subdivisées. Nous avons 9 à 10 cohortes, mais j'ai bien compris que la seule qui vous intéressait était la cohorte 4, voire la cohorte 5b, mais ce sont des naïfs.

La justification d'effectif sur les malades prétraités reposait sur un taux de réponse contrôle, ce qui m'étonne par rapport à ce que vous dites sur le docétaxel, puisqu'ils pensaient que dans le bras contrôle c'était 25 % de façon historique, et ils voulaient démontrer un bénéfice absolu de 15 %, c'est-à-dire arriver à un taux de réponse de 35 %. Ils ont fait un calcul d'effectif par cohorte avec des analyses de futilité qui étaient prévues à partir de 28 inclus, sauf dans la cohorte 3 où seuls 20 malades pouvaient être inclus sans que ce ne soit trop justifié. Ils ont fait des analyses bayésiennes qui ne sont pas rapportées, si ce n'est que leur calcul de moyennes a priori est faux avec les paramètres qu'ils donnent, mais c'est une petite parenthèse.

La seule chose que je voulais dire, c'est qu'il y a des analyses par cohorte, ou des regroupements de cohortes et des sous-groupes. Tout cela s'est fait sans aucun contrôle des risques d'erreur. J'ai remarqué que le taux de réponse a évolué au cours du temps en fonction des analyses qui sont présentées dans le dossier. C'était pratiquement de 52 % en 2019, c'est passé à 41 % dans le New England où il n'y a aucune réponse complète. La seule réponse

complète qui apparaît dans le New England est chez les naïfs, la cohorte 5b. Cela aboutit à des taux de réponse variables, entre 41 % et 52 %.

Il n'y a pas de comparaison externe, même si j'ai compris qu'il n'y en avait pas besoin selon l'expert. Voilà. Je trouve que c'est un niveau de preuve quand même très faible, vous l'avez compris.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci, Sylvie. Il y a deux contributions.

Fatiha Barka, membre de la CT. - Oui. La première concerne l'association « De l'Air ! » et la seconde l'association Patients en Réseau.

Je vais commencer par l'association « De l'Air ! », qui est une association non agréée qui recense environ une centaine d'adhérents. En ce qui concerne l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, ils parlent de la fatigue, qui a une grande répercussion sur la vie quotidienne et l'autonomie des patients, et qui donc impacte énormément leur entourage et les mettent en difficulté pour la vie professionnelle ainsi que les différents déplacements en extérieur hormis les déplacements en milieu hospitalier.

En ce qui concerne le traitement actuellement proposé, en deuxième ligne il y a la possibilité d'une chimiothérapie par TAXOTERE. Elle est difficile à faire car c'est un produit hématotoxique dont les effets indésirables sont souvent majorés par l'âge plus avancé des patients. La réponse objective avec le TAXOTERE est que de 7 %, avec une survie sans progression d'un mois et demi environ, d'où l'intérêt du capmatinib. Il existe une autre possibilité qui est le XALKORI, commercialisé pour les mutations ALK toutes lignes et les ROS en deuxième ligne avec une RTU, mais son efficacité est plus faible et de courte durée avec les mutations c-MET.

Ils n'ont pas connaissance des PROMS. Par contre, en ce qui concerne le traitement étudié, ils indiquent que c'est un traitement per os avec un taux de réponse à 41 % pour les patients prétraités et 68 % pour les patients naïfs, et une survie sans progression de 6 mois environ pour les prétraités et de plus de 12 mois pour les naïfs.

Cette molécule présente pour eux un intérêt en deuxième ligne de traitement des cancers du poumon avec mutation de l'exon c-MET, car c'est un traitement per os pour des patients fragiles, âgés et non éligibles au TAXOTERE et avec une immunothérapie seule peu efficace et un rapport bénéfice/risque favorable.

En ce qui concerne l'association Patients en Réseau, il s'agit d'une association avec une très grosse communauté au niveau des réseaux sociaux puisqu'ils sont plus de 45 000. Elle ne recense que 176 membres au niveau des adhérents de l'association. Ce questionnaire a été complété par deux personnes concernées, un homme et une femme de plus de 65 ans, durant la période d'avril et mai 2022. Les deux répondants sont traités pour un cancer bronchique non à petites cellules métastatique.

Pour l'un des patients, la découverte de la mutation a été faite dans le cadre d'une recherche large de mutation proposée dans leur centre de soins au moment du diagnostic, et pour

l'autre, au cours de l'évolution de la maladie. Les deux patients déclarent avoir reçu le capmatinib dans le cadre de l'ATU, dont l'un depuis seulement deux semaines.

L'impact de la maladie sur la vie quotidienne est le même que pour l'association que j'ai précédemment présentée. Ils indiquent qu'à ce jour, les patients n'ont accès à aucune thérapie ciblée pour cette mutation, en dehors d'une hypothétique inclusion dans un essai clinique avec un nombre de places limité, ou de la possibilité d'une ATU d'une durée limitée ou de la RTU crizotinib. De plus, les patients les plus sévèrement atteints, avec des métastases cérébrales ou un mauvais score ECOG, ne peuvent être inclus dans les essais cliniques.

Les membres de l'association craignent qu'en cas de refus de l'accès précoce du capmatinib, cela signifierait la fin de tout espoir d'accès aux patients porteurs de la mutation exon 14 du c-MET à cette nouvelle thérapie quant aux inclusions dans les essais qui seront closes à la fin de l'ATU.

En ce qui concerne le traitement actuellement proposé en deuxième ligne, les taxanes ont une toxicité importante, réduisant considérablement la qualité de vie des patients. De plus, le schéma d'administration des taxanes en hospitalisation de jour sur deux ou trois heures avec prémédication est contraignant, particulièrement pour les patients résidant dans les centres éloignés de leur domicile.

En ce qui concerne l'amélioration concernant le traitement, une forme orale avec deux prises quotidiennes permet de retrouver une vie quotidienne un peu moins lourde.

Le nombre de deux comprimés et la disponibilité de deux doses permettent l'adaptation de la posologie au plus près des effets indésirables éventuellement présentés. Le plan de prise est plus simple et plus facile à suivre sans qu'on traite par rapport à l'alimentation, à savoir en prenant le traitement pendant ou en dehors des repas. De nouveau, la forme orale est appréciable pour les patients habitant loin de l'hôpital et affaiblis par la maladie.

La collecte des données reste un point crucial de la réussite de ces accès précoces, et le traitement étant sous forme orale, ils souhaiteraient que pour les patients autonomes, ils puissent collecter toutes les données via des questionnaires en ligne ou via des applications smartphone, ou alors, pour les autres patients, via un appel téléphonique ou la visite d'une infirmière dédiée à domicile.

Le médicament étudié répond aux besoins et aux attentes de ces patients parce qu'il apporte pour la première fois une solution supplémentaire et spécifique dans l'arsenal thérapeutique en deuxième ligne pour les patients dont le cancer présente cette mutation.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Avez-vous des questions ou des commentaires ?
Le chef de projet a un commentaire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai juste un commentaire. Les taux de réponse présentés pour le docétaxel viennent en grande partie des études de comparaison du docétaxel en deuxième ligne, notamment au nivolumab. Or, c'était une population générique. Il n'y avait pas de données spécifiques pour le MET exon 14 et on ne sait pas ce que fait le docétaxel dans ce contexte-là. Nous aurons la réponse dans l'étude de phase 3 qui est en cours, mais il est

difficile de dire aujourd'hui que le docétaxel donne un taux de réponse de X dans le MET et donnerait une OS de tant.

Si nous n'avions fondé notre savoir que sur le taux de réponse, nous n'aurions jamais admis le nivolumab, donc l'immunothérapie, en deuxième ligne du cancer bronchique puisque dans les études de comparaison au docétaxel, l'immunothérapie apportait 19 % de taux de réponse versus 12 %. Par conséquent, si notre évaluation était sur des taux de réponse qui devaient dépasser les 30 % ou 40 %, nous n'aurions jamais admis l'immunothérapie.

Nous l'avons admise parce qu'il y avait des critères cliniques, notamment pour le nivolumab, qui avaient démontré, par rapport au docétaxel, un gain en OS de plus de 3,5 mois. Aujourd'hui, la comparaison sur des résultats bruts d'une population probablement complètement différente de celle que nous évaluons aujourd'hui, et qui se fonde un peu sur les taux de réponse, me paraît un peu fragile.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je peux répondre à cela. Bien sûr que c'est fragile. Personne ne conteste le fait que c'est fragile. La fragilité est déjà intrinsèquement déterminée par le fait que ce soit une phase 2 monobras, mais c'est dans la foulée des 7, 8 ou 9 traitements que nous avons vus ces deux ou trois dernières années. Ceci étant, les TKI appartiennent à une famille bien spécifique qui est très différente de l'immunothérapie, et dont on a fait l'apprentissage depuis les années 2000, avec initialement le TARCEVA.

Ce sont des molécules qui ont une interaction de type clef dans serrure et que l'on peut, toutes proportions gardées, assimiler à des antibiotiques en ce qui concerne l'insertion dans un site actif. Tous les essais qui ont été faits dans les TKI montrent que le taux de réponse est un élément qui préjuge, et je ne dis pas prouve, d'une activité clinique significative.

Par exemple, il y a des TKI qui ont eu un taux de réponse de 30 % à 40 % et qui ont eu un positionnement tout à fait correct dans les études comparatives. Je ne suis pas en train de dire que c'est l'alpha et l'oméga. Je dis que nous sommes dans un dossier précoce, une phase 1 monobras mais que si l'on compare des choses qui peuvent être comparables, le taux de réponse se situe dans la fourchette inférieure des taux de réponse des autres molécules pour lesquelles il y a eu des accès précoces octroyés ou des AMM prouvées. Je n'ai jamais dit que le taux de réponse était l'alpha et l'oméga.

Pierre Cochat, Président.- Cela va un peu à l'encontre du caractère présumé innovant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pourquoi ne serait-ce pas présumé innovant ?

Pierre Cochat, Président.- Si cela n'apporte pas grande chose de plus, c'est un peu ce qui, hormis le mode d'action, définit l'apport du caractère présumé innovant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne comprends pas pourquoi tu dis que cela n'apporte pas grand-chose. Le TAXOTERE a un taux de réponse de 10 % à 12 %, et là tu as un taux de réponse de 40 %. C'est quand même significativement plus.

Pierre Cochat, Président.- Avec des réserves méthodologiques quand même importantes, mais oui.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce sont les mêmes réserves méthodologiques pour tous les TKI que nous avons vus, en commençant par le larotrectinib, le NTRK, il y a deux ans et demi. C'est vraiment cette même famille. Tous les industriels se sont engouffrés dans ce créneau du cancer du poumon muté où l'on développe vite fait sur le gaz des petites molécules, mais qui donnent des résultats. Tout l'historique qui a commencé en 2000 avec le TARCEVA montre que les TKI entraînent un taux de réponse et une réponse clinique.

Après, s'ajoutent d'autres problématiques comme la résistance. C'est vraiment comme les antibiotiques, avec la résistance ou la mauvaise pénétration dans le système nerveux central, par exemple le crizotinib, etc. Sinon, c'est une histoire qui est analogue à celle des autres TKI. On ne tire pas des plans sur la comète dans un nouveau domaine. Je suis tout à fait d'accord que dans le champ de l'immunothérapie, c'est un tout autre mécanisme d'action et les rapports entre taux de réponse et influence sur la survie sont tout autres. C'est sûr.

Pierre Cochat, Président.- Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'avais une question qui portait sur ce qui vient d'être dit, sur le fait que ce n'est pas hyper clair dans la littérature. Il y a pas mal de méta-analyses sur le fait que la réponse puisse être un critère de substitution à des critères plus pertinents comme la survie. Dans le cancer du poumon, j'ai l'impression qu'il y a une mauvaise corrélation entre les taux de réponse, surtout que ce sont souvent des réponses qui sont assez limitées, et la durée de survie globale, qui est quand même ce que l'on cherche à avoir.

La question corollaire est donc la suivante. Est-on suffisamment confiant pour être sûr que l'on ne fasse pas perdre de chance au patient en donnant ce traitement versus les comparateurs ? Même si on compare ici de façon assez sauvage des taux de réponse, ce qui nous importe, ce sont des durées de survie globale. Je trouve que ce n'est pas très clair. Toutes ces méta-analyses ne font pas tellement la différence entre les traitements standard, des immunothérapies, des inhibiteurs de tyrosine kinase, mais la surrogacy du taux de réponse est vraiment assez fragile, il me semble, surtout quand ce sont des réponses partielles et des taux de réponse assez faibles.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voudrais juste souligner que d'abord, nous discutons de l'accès précoce. Nous ne sommes pas en droit commun. Deuxièmement, les patients pour lesquels ce questionnement se pose sont des patients qui ont eu un cancer, qui ont eu soit la chirurgie, soit la radiothérapie puis récidive, ou d'emblée chimiothérapie et immunothérapie, donc ils ont eu le standard actuel et ils se retrouvent en situation métastatique récidivante.

Là, il n'y a pas cinquante propositions à leur faire. C'est TAXOTERE, ALIMTA en monochimiothérapie, et je peux vous garantir que quand vous dites TAXOTERE et ALIMTA - et vous le savez vous-mêmes en tant que praticiens hospitaliers - on se revoit dans 3 à 6 mois pour les soins palliatifs. Il faut quand même bien prendre conscience de la détresse thérapeutique dans laquelle on est. Je ne suis pas en train de plaider pour admettre n'importe quoi. Il y a quand même une présomption d'efficacité parce que c'est un TKI, et c'est un TKI qui a ciblé non pas le MET, mais le MET exon 14. Il y a donc quand même une plausibilité biologique et pharmacologique qui est non négligeable.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'avais deux commentaires. Le premier se rapproche de celui d'Étienne. En l'état des données, on peut se poser la question de savoir si on n'induirait pas une perte de chance en deuxième ligne par rapport au traitement conventionnel en mettant ce traitement mal évalué et qu'il faut sans doute réserver aux recours. C'est ma première remarque.

Ma deuxième remarque est que la borne basse de l'intervalle de confiance du taux de réponse, qui est à 27 %, se rapproche dangereusement du taux de futilité prédéfini.

Pierre Cochat, Président.- Serge veut peut-être rebondir sur le commentaire de Hugues.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Quand on dit « perte de chance », excusez-moi, mais en tant que pneumologue ayant vu passer beaucoup de cas, le TAXOTERE est un pis-aller. Ce n'est pas une chance.

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Dans la diapositive précédente où il faut répondre aux questions, dans la deuxième sur le comparateur, il y avait donc d'autres inhibiteurs. Quel est leur statut aujourd'hui et comment vont-ils être positionnés ? Finalement, si j'ai bien compris, c'est la même famille.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous parlez du crizotinib et du tépotinib, les autres ITK ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui. Ce n'est probablement pas par rapport à la première ou la dernière question que le problème va se poser, mais par rapport au comparateur. Il existe donc d'autres produits, semble-t-il, mais qui sont soit en RTU, soit en compassionnel. Qu'est-ce que cela va changer si par exemple nous octroyons l'accès précoce ? J'imagine que ceux-là passent à la trappe. Ou alors, s'ils sont équivalents, puisqu'il y a déjà un produit à disposition pour ces patients. Pour rassurer Serge, il y a quand même une solution avec un statut qui est moins stable que celui de l'accès précoce, mais il y a quand même une solution.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne peux pas anticiper sur ce qu'il va se passer, mais en tout cas ce que je peux vous dire c'est que le crizotinib est actuellement disponible en RTU aujourd'hui. Ce n'est pas un inhibiteur spécifique du MET, c'est un ITK. Ensuite, le tépotinib est un autre inhibiteur spécifique du MET qui a eu l'AMM depuis février 2022. Il y a eu deux mois d'écart entre les deux produits. Celui-ci, nous ne l'avons pas encore vu en CT et il n'a pas déposé de demande d'accès précoce, donc il est non remboursé aujourd'hui dans cette indication.

Yvive Chevret, membre de la CT.- Pour le crizotinib, j'ai trouvé deux voire trois publications chez les patients mutés qui montrent qu'il y a des survies prolongées. Cela a l'air d'être potentiellement une alternative. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une alternative. C'est pour cela que nous l'avons cité, parce que lui a été étudié dans des études avec des patients spécifiques avec ce saut de l'exon 14. C'était des résultats qui, dans l'étude VISION, rapportent un taux de réponse objective, donc toujours le même critère radiologique, de l'ordre de 30 %.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il y a aussi des données dans la littérature où le taux de réponse est de 10 %. C'est entre 10 % et 30 %. À ce moment-là, je ne vois pas pourquoi on le maintient au même niveau, parce que là nous sommes devant un taux de réponse de 40 %.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Parce qu'il n'y a pas de comparaison directe, Serge. Si ça se trouve, les malades différaient et il y a de toute façon une variabilité qui est liée à l'estimation, à l'échantillonnage. Tu ne peux pas dire que 40 % soit mieux que 30 % uniquement sur des chiffres comme cela à la volée.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord, mais inversement, on ne peut pas dire que le crizotinib, qui en plus a une mauvaise diffusion intracérébrale, est une alternative. C'est quelque chose pour lequel il y a eu des publications, mais c'est tout. Cela ne va pas plus loin.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Tu nous accorderas que cela ne vaut pas beaucoup plus cher que ce qui nous a été présenté aujourd'hui, en termes de niveau de preuve.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord. Nous discutons d'un accès précoce. Nous ne discutons pas d'une robustesse d'un dossier d'enregistrement.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Quand tu dis qu'il y a une perte de chance parce que le patient n'aura pas de solution en dehors de la chimiothérapie, ce n'est pas tout à fait vrai puisqu'il y a une RTU pour le crizotinib.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En tant que praticien, je préférerais le capmatinib que le crizotinib, qui a une activité plus aléatoire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tu t'appuies sur tes schémas initiaux biologiques, en fait. C'est cela qui emporte ton adhésion. Ce ne sont pas les données.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si, parce qu'il y a le benchmarking. Il y a la diapositive où il y a le benchmark et il se positionne de manière honnêtement basse, mais pas en dehors de la ligue.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce sont des comparaisons très indirectes.

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si tu l'as dit, mais quelle est la date de fin de l'ATU du crizotinib ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai pas de date puisque c'est une RTU, pas une ATU.

Pierre Cochat, Président.- De quand date-t-elle ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il faut que je regarde, à moins que l'ANSM puisse répondre. C'est sur le site internet de l'ANSM.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Elle date de 2020.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Je propose que nous votions. Le Bureau avait du mal à se prononcer. Nous n'avions pas d'orientation précise à vous donner, nous attendions l'expertise orale de Serge et la discussion. Je vous laisse voter sur les quatre critères proposés.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Très bien. Nous allons voter dans l'ordre des critères qui figurent sur la diapositive, la maladie grave, l'existence de traitement approprié ou non, la présomption d'innovation et la possibilité d'une mise en œuvre du traitement différée ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Il y a 20 votants. Il y a 20 voix pour la maladie grave, 15 voix contre le traitement approprié et 5 voix pour, 14 voix contre le critère « la spécialité est susceptible d'être innovante » et 6 voix pour, 15 voix contre le critère « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée » et 5 voix pour. C'est donc un refus d'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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