



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 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. RETSEVMO - Examen — Post-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à RETSEVMO. Nous allons faire entrer les experts.

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

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Perrine et bonjour Monsieur Hadoux. Merci d'avoir attendu. Nous allons voir le dossier RETSEVMO.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- S'agissant de Madame Marec-Berard, il n'a pas été relevé d'intérêt susceptible de placer l'expert en situation de conflit d'intérêts. S'agissant de Monsieur Hadoux, il s'agit d'une audition dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous allons commencer par écouter notre chef de projet. Ensuite, nous allons donner la parole à Perrine Marec-Berard puis à Julien Peron, puis à Julien Hadoux.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci, Monsieur le Président. Vous allez examiner le produit RETSEVMO en accès précoce post-AMM dans l'indication suivante : adultes et adolescents à partir de 12 ans avec un cancer médullaire de la thyroïde avancé et une mutation du gène RET qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Pour rappel, ce produit a eu une AMM conditionnelle le 11 février 2021. La commission a déjà rendu un avis en droit commun dans cette même indication le 2 juin 2021, pour laquelle elle a donné un SMR faible et une ASMR V avec une demande de données supplémentaires attendues avec une EPI et les données requises par l'EMA dans le cadre de son AMM conditionnelle.

Vous allez répondre aux quatre critères actuels des accès précoces. Sur le premier critère, il semble que ce soit une maladie rare, grave et invalidante.

Concernant le critère de l'existence de traitements appropriés, les traitements actuellement utilisés sont des protocoles de chimiothérapie et des inhibiteurs multikinases, comme le lenvatinib qui sont utilisés actuellement en hors AMM et discutés en RCP. Le produit GAVRETO est actuellement disponible uniquement en accès compassionnel, ex-ATU nominative. Il semble y avoir un besoin médical dans l'indication concernée.

Concernant le caractère « présumé innovant », pour rappel, les données sont issues d'une étude de phase 1-2 non comparative avec un faible recul et des données préliminaires. Le critère principal était le taux de réponse, critère de substitution pour lequel il est rapporté un taux de 67 %. Sur la base de ces résultats, la commission avait donc octroyé un SMR faible et une ASMR V avec un avis conditionnel.

Il n'y avait pas de signal majeur de tolérance. Je vous remets ici le plan de gestion des risques de ce produit. Il n'y avait pas de risque important identifié. Dans les risques importants

potentiels, on avait les atteintes hépatiques, l'arythmie cardiaque due à un allongement de l'intervalle QT et une toxicité sur la reproduction et le développement.

Dans l'étude LIBRETTO qui comportait 702 patients inclus, il y avait 56,3 % d'effets indésirables de grade 3-4, 5,3 % d'arrêts de traitement, environ 33 % d'événements indésirables graves et une vingtaine de décès liés à l'effet indésirable.

Concernant le plan de développement, il y a une étude en cours de phase 3 qui va comparer le selpercatinib en première ligne de traitement par rapport au cabozantinib ou vandétanib selon le choix du médecin. On est donc en première ligne de traitement.

Le quatrième critère dépendra de la réponse apportée au précédent critère.

Je laisse maintenant la parole aux trois experts, et nous avons une contribution de patients pour ce dossier.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Perrine ?

Perrine Marec-Berard.- Bonjour à tous. Merci de m'avoir sollicitée pour ce dossier. J'ai pris cette sollicitation pour un avis d'expert plutôt pédiatrique, puisque l'adolescent de plus de 12 ans est concerné par cette demande d'accès précoce post-AMM.

J'ai essayé de répondre aux quatre critères qui conditionnent cette autorisation et cet accès en sachant que j'avais travaillé sur le dossier initial et que les données sont très peu différentes, vous l'imaginez bien, ce qui facilite un peu l'analyse et l'apport de la vision pédiatrique sur cette expertise, même si les critères sont un peu différents.

Concernant la notion de caractère grave, rare ou invalidant de la pathologie, en reprenant les données épidémiologiques qui sont bien sûr extrêmement parcellaires côté pédiatrique, on confirmera bien entendu ce caractère rare. Il faut relever que le nombre estimé de patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde avec cette anomalie RET, en l'occurrence de 12-17 ans puisque c'est cette population qui est concernée, est estimé à 1 par an. La population cible est donc extrêmement limitée, donc la rareté ne fait aucun doute.

Ensuite, sur la problématique du caractère grave et invalidant, on est dans des contextes de deuxième ligne avec une prise en charge plus souvent palliative et symptomatique sur des symptômes invalidants que peuvent être les manifestations cliniques de cette pathologie, y compris chez l'enfant. Pour moi, le premier critère correspond à ce qui est évoqué, puisque c'est rare, grave et invalidant.

Concernant le deuxième critère sur la problématique de la prise en charge actuelle et des comparateurs cliniquement pertinents, la stratégie actuelle de traitement de cette pathologie à ce stade est basée sur les recommandations américaines du NCCN, avec peu de choses sur la partie pédiatrique, mais l'indication de traitement pour ce TKI est assez clairement établie. Il n'y a pas d'alternative qui dispose d'AMM pour la prise en charge de ces patients. Concernant là aussi la vision pédiatrique, dans ce qui fait le rationnel évoqué par le chef de projet, l'étude LIBRETTO-001, il y a un seul patient de moins de 18 ans qui a été inclus, donc nous avons bien sûr une base beaucoup trop inexistante pour pouvoir différer nos recommandations. La pauvreté des données pédiatriques et l'absence d'alternative

thérapeutique font qu'ils n'existent pas d'argument pour affirmer qu'il y a une prise en charge qui doit être différente de celle de l'adulte aujourd'hui. Par ailleurs, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.

Concernant le troisième critère sur la possibilité de différer la mise en œuvre du traitement, il me semble, en particulier sur la population pédiatrique, que l'absence d'alternative thérapeutique et la gravité potentielle rendent difficile le fait de pouvoir différer ces accès au traitement.

Pour la notion de présomption d'innovation, on se base sur des données qui sont les mêmes que celles qui étaient disponibles en 2021, puisqu'il n'y a rien de nouveau depuis. Je ne reprends donc pas la totalité de l'analyse qui avait été faite, mais on avait conclu – et on conclut la même chose – qu'il y avait une notion de nouvelle modalité de prise en charge des CMT avancés chez le patient de plus de 12 avec un plan de développement qui semble adapté et des résultats cliniques qui étayaient la présomption de bénéfice pour le patient. Manifestement, comme vous l'avez signalé, il n'y a pas d'alerte sur la tolérance, y compris dans cette population aussi faible soit-elle pour baser les analyses.

S'agissant de la dernière question qui était posée dans la demande d'expertise sur l'utilisation thérapeutique et le recueil des données avec le PJT RD, il semble que le protocole d'utilisation thérapeutique soit assez bien détaillé et adapté à la population de 12-18 ans, avec des choses assez claires sur les adaptations de doses et sur les modalités de surveillance.

Là encore avec le peu d'effectif que nous avons à disposition dans l'étude LIBRETTO-001, un seul patient je vous le rappelle, et le fait que nous n'ayons pas de notion de ce qu'il se passe dans la phase 3 actuellement en cours pour la population des moins de 18 ans et que de toute façon nous n'aurons rien de connu manifestement avant 2025, il me semble l'extrapolation des données adultes aux patients de plus de 12 ans est licite.

Il serait peut-être dommage de perdre des informations. Le seul bémol que je mettais était que finalement, les données recueillies en termes de tolérance et de qualité de vie sont très inexistantes. Il a été décidé de ne pas recueillir de données de qualité de vie, et finalement des données de tolérance très parcellaires. C'est la seule chose que je trouverais peut-être dommage, mais avec les effectifs, je ne crois pas que cela fasse un obstacle.

En conclusion, je m'arrêterai là. Pour moi, ce rapport est un peu atypique parce qu'il est basé sur les mêmes données et sans aucun élément nouveau que celles disponibles en 2021. Mes conclusions sont donc peu modifiées et je pense que pour la partie moins de 18 ans, on répond aux quatre critères nécessaires à l'obtention de cet accès précoce en attendant que les choses s'étayent un peu plus sur l'obtention des prix.

Je suis prête à répondre à vos questions s'il y en a.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons regrouper les questions à la fin des présentations des différents experts. Julien Peron ?

Julien Peron, membre de la CT.- Merci. Je vous propose de ne pas détailler le paysage thérapeutique et la description de la pathologie parce que je pense que le Docteur Hadoux

voudra le faire après, et probablement mieux que moi. Je vais me concentrer sur les données versées au dossier. Il s'agit des données issues d'une étude de phase 2 multicohorte, avec une analyse séparée de chacune des cohortes. En réalité, il y a deux cohortes qui concernent la pathologie du CMT et une cohorte, la troisième, qui concerne l'indication discutée ce jour, c'est-à-dire les patients prétraités par un premier traitement standard, vandétanib ou cabozantinib.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective selon RECIST selon un comité de relecture indépendant, ce qui est évidemment parfaitement habituel et classique dans une étude de ce type, c'est-à-dire de phase 2, ce qui est évidemment plus gênant pour réaliser une évaluation quantitative du bénéfice clinique qu'apporte la molécule aux patients traités.

Il est à noter au niveau méthodologique que j'ai retrouvé plusieurs séries d'hypothèses, en termes de p_0 et d'hypothèses alternatives, et que cela variait dans le document. Il y en avait deux, et cela variait également dans ce qui était publié dans le New England Journal of Medicine. Je ne sais pas si cela change fondamentalement l'interprétation que l'on va faire des données, mais je trouve que c'est toujours un peu gênant, ou en tout cas difficile.

Il y a deux populations d'analyse dans cette étude. Il y a la population principale, qui s'appelle PAS, qui correspond aux premiers patients inclus, et en pratique pour notre cohorte d'intérêt aux 55 premiers patients inclus, mais en réalité il y a 44 patients qui sont « analysables » et qui correspondent à la population plus large, IAS.

Les caractéristiques de ces deux populations sont tout à fait proches, donc on peut à mon avis s'intéresser aux deux sans difficulté. Il est à noter qu'il y avait un taux médian de calcitonine à l'inclusion qui était élevé. La calcitonine est une substance produite qui crée des syndromes paranéoplasiques pénibles et altérant la qualité de vie, notamment par le fait de diarrhées, dans cette pathologie. Il y avait une ancienneté du diagnostic qui était très importante, puisque la médiane d'ancienneté du diagnostic de la métastase était de 50 mois.

Nous sommes donc dans une population qui correspond, je pense, aux indications de traitement systémique sans problème, mais il est à noter que c'est une population qui est enrichie en patients d'évolution probablement assez indolente, comme l'atteste l'ancienneté souvent élevée du diagnostic de la maladie métastatique.

Tous les patients avaient déjà reçu un inhibiteur de tyrosine kinase antérieurement. C'était un critère d'inclusion, mais il est notable que la moyenne est de deux. Il y a eu deux lignes antérieures en moyenne, donc c'est une population plutôt lourdement prétraitée puisque le nombre d'options thérapeutiques n'est pas si important dans cette population.

Il est à noter également qu'il y avait environ 10 % des patients qui avaient une réponse déclarée aux traitements systémiques antérieurs, ce qui est relativement faible surtout quand on le compare aux données d'efficacité principales, qui était donc le taux de réponse objective estimé à 69 % dans la population PAS, donc la population d'analyse principale. Ce sont des données qui sont confirmées par les analyses que l'on peut considérer comme de sensibilité, c'est-à-dire l'analyse de la cohorte plus large IAS et les analyses faites par les investigateurs,

et non pas par le comité de relecture indépendant. C'est donc quasiment 70 % de taux de réponse, ce qui est quand même vraiment majeur.

Il est à noter également que le taux de réponse biochimique, donc sur la calcitonine, était excellent, autour de 90 %, ce qui est rassurant notamment parce qu'on pourrait imaginer que ce soit un bon surrogate de la qualité de vie. En effet, au final, c'est cela qui provoque les symptômes notamment de type diarrhées chez les patients.

Il y a des données de survie sans progression qui sont encourageantes, puisqu'elle est bonne. Il y a une probabilité de survie sans progression estimée à 82 % à 12 mois. C'est élevé, mais c'est difficile à interpréter dans le contexte d'une population probablement enrichie en maladies d'évolution lente, et évidemment en l'absence de comparaison possible.

Des données de qualité de vie ont été recueillies. Ce sont des analyses évidemment exploratoires. Il est à noter tout de même, puisque les diarrhées sont un des éléments qui altèrent de façon habituelle la qualité de vie de ces patients, qu'il y a une amélioration significative des diarrhées après l'initiation du traitement. Cette amélioration est suggérée, puisque c'est exploratoire, mais elle est néanmoins décrite dans les analyses.

Pour ce qui est de la tolérance, il y avait du coup beaucoup plus de patients disponibles pour évaluer la tolérance, puisque les autres cohortes pouvaient participer. Ce sont en tout 702 patients, ce qui fait une évaluation plutôt pas mal. La proportion d'événements indésirables graves liés au traitement était estimée autour de 8 %, et la proportion d'arrêts de traitement pour événement indésirable à 5 %. Nous sommes donc plutôt sur une thérapeutique qui a l'air d'être en moyenne gérable, si je peux me permettre ce terme, et moyennement réduction de dose puisque le taux de réductions de dose était de 31 %.

Le profil d'événements indésirables incluait la sécheresse buccale, les diarrhées, l'hypertension artérielle. Notamment, il y avait 18 % d'hypertensions artérielles de grade supérieur ou égal à 3, alors que théoriquement c'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui ne doit pas trop cibler le VEGF. Il faut noter également 10 % de cytolyses hépatiques de grade supérieur à 3 et un allongement du QT de grade supérieur ou égal à 3 pour 4 %, ce qui est loin d'être négligeable.

En conclusion, on peut parler sans rougir d'une forte présomption d'intérêt clinique du médicament en deuxième ligne de traitement du carcinome médullaire de la thyroïde. Les données de tolérance semblent plutôt favorables en comparaison indirecte, donc en comparaison avec ce que l'on sait des autres inhibiteurs de tyrosine kinase moins spécifiques de RET disponibles, donc lenvatinib et le cabozantinib. Évidemment, nous serons ravis de disposer des données de l'essai de phase 3, qui sera néanmoins conduit en première ligne.

Si je reviens aux critères de l'accès précoce, sur le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie, c'est évidemment le cas.

L'existence de traitement approprié, à mon sens, est l'élément que nous pourrions discuter. Je vous donne mon raisonnement. Il y a plusieurs options thérapeutiques qui sont utilisées hors AMM. Il y a lenvatinib, qui peut s'imaginer et qui est à mon avis peu utilisé. Il y a les chimiothérapies cytotoxiques, qui sont toujours là. Il y a le cabozantinib éventuellement, chez

des patients qui auraient reçu le vandétanib. Il y a clairement une forte présomption d'infériorité de ces options alternatives par rapport au selpercatinib, mais en l'absence de données comparatives. D'ailleurs, c'est l'absence de données comparatives qui avait conduit à attribuer une ASMR V, donc évidemment cela rend discutable le fait de dire que les alternatives n'existent pas.

Néanmoins, l'élément de discussion est de savoir si une présomption forte de supériorité suffit à éliminer les comparateurs historiques qui étaient délivrés jusqu'ici hors AMM et à titre essentiellement compassionnel. J'aurais envie de répondre « oui », mais cela peut se discuter.

Est-ce que le traitement peut être différé ? Évidemment, cela dépend de la considération précédente. Si l'on considère que les alternatives existent, dans ce cas, là on peut éventuellement différer l'accès au médicament, mais si on répond « non » à la question d'avant, il me semble que l'on est obligé de répondre également que le traitement ne peut pas être différé.

Le caractère présumé innovant existe à mon sens du fait du caractère hautement sélectif de cette thérapie ciblée sur l'anomalie moléculaire la plus récurrente de la maladie et des données de la présomption d'efficacité. Je pense donc que nous pouvons répondre « oui » à la présomption d'innovation.

Pierre Cochat, Président. - Merci, Julien. Monsieur Hadoux ?

Julien Hadoux. - Bonjour à tous. Effectivement, en termes de rapport, cela ressemblait un peu à ce qui avait été fait sur la première commission de la transparence.

Pour essayer de répondre aux questions, d'abord sur le caractère rare, on évalue que la population à traiter dans cette indication de deuxième ligne ou plus est à peu près entre 30 et 60 patients par an en France. Je pense que nous pouvons donc considérer qu'il s'agit d'une maladie rare.

S'agissant du caractère grave et invalidant, oui. Là, nous sommes dans une situation de deuxième ligne. Ce qui peut éventuellement se discuter dans le carcinome médullaire de la thyroïde, comme le disait l'intervenant précédent, c'est que comme vous l'avez vu il y a parfois une période assez importante entre le diagnostic initial et l'inclusion parce que ce sont des patients qui peuvent avoir une survie globale très prolongée, même au stade métastatique. En première ligne, on les traite donc uniquement en cas de maladie symptomatique, progressive sur un intervalle de 18 mois, avec des critères qui justifient la balance bénéfice/risque en faveur du fait de débiter un traitement. On peut éventuellement toujours discuter sur la première ligne et sur cette indication de traitement, mais quand on est en deuxième ligne, en général on est soit chez des patients intolérants à la première ligne, soit qui ont progressé sous une première ligne. Je dirais que la situation de deuxième et troisième ligne « aggrave » la situation, en tout cas confirme que c'est une maladie progressive et donc une maladie grave.

Sur le côté invalidant, le problème du carcinome médullaire de la thyroïde est à la fois la masse tumorale, les métastases, en particulier des métastases osseuses avec des risques de complications non négligeables, mais surtout vous avez une sécrétion de calcitonine, comme

le disait l'intervenant précédent. Cette sécrétion de calcitonine est responsable d'une diarrhée motrice qui est très invalidante. On parle de 6, 12, 15, 20 selles par jour, avec des patients qui n'ont plus de vie sociale, qui dès qu'ils entrent dans une pièce cherchent les toilettes.

En cas de progression, ce sont vraiment des diarrhées que l'on ne parvient pas à contrôler avec les traitements symptomatiques. On peut mettre autant d'IMODIUM, de SMECTA ou de TIORFAN que l'on veut et tous les médicaments que l'on peut imaginer pour la diarrhée, ils sont inefficaces et seul le traitement systémique qui fonctionne va permettre de gérer cette diarrhée.

C'est vrai que le selpercatinib, en termes d'efficacité sur la diarrhée, est assez net. Comme l'a souligné l'intervenant précédent, la calcitonine baisse très rapidement, dans les sept jours qui suivent le traitement, et cela bloque également la diarrhée. En termes d'effets secondaires, il y a beaucoup de constipations, mais en fait les patients sont ravis de cet effet secondaire parce que cela leur permet d'avoir enfin des moments sans diarrhée.

Je pense donc que le critère numéro 1 est vérifié.

Concernant les éventuelles alternatives en deuxième ligne, j'avais préparé un petit tableau. Je vais essayer de partager rapidement le diaporama. Ici ce sont les données de phase 2 des thérapies ciblées. Ce n'est pas en deuxième ligne, c'est plutôt de la première ou de la deuxième ligne. Nous n'avons pas beaucoup de données vraiment de deuxième ligne à part quelques études rétrospectives. Je parle en particulier du rapport de l'étude du réseau allemand, avec par exemple du cabozantinib qui était majoritairement utilisé en deuxième ligne et qui donnait un taux de réponse de l'ordre de 22 % et une survie sans progression de l'ordre de 4 mois, donc des résultats qui ne sont pas très bons.

Quand vous regardez ici les différentes alternatives, on parle du cabozantinib, du lenvatinib et d'inhibiteurs de tyrosine kinase à activité anti-VEGF. Vous voyez que les taux de réponse vont de 10 % pour le sorafénib à 50 % pour le sunitinib. C'est probablement un peu surévalué et plutôt aux alentours de 30 % à 35 % pour les alternatives « vraies » de deuxième ou troisième ligne, qui seraient préférentiellement le cabozantinib et le lenvatinib.

En termes de survie sans progression, ici c'est pareil, ce sont des études plutôt de première ligne pour le cabozantinib, et ici en mix de première et deuxième ligne. Vous voyez que l'on est à moins de 12 mois de survie sans progression. Bien sûr, nous n'avons pas de données comparatives, mais avec le selpercatinib, on est à 70 % de réponse. Par ailleurs, concernant la survie sans progression médiane, cela va être rediscuté à l'ESMO en abstract et on annonce 14 mois de survie sans progression médiane pour les patients prétraités par cabozantinib et vandétanib, donc a priori un contrôle de la maladie quand même assez long.

Certes, il y a théoriquement des alternatives hors AMM, mais en termes d'efficacité on a l'impression, même si ce n'est pas comparatif, qu'elle est moindre.

L'autre alternative est la chimiothérapie. Là, vous avez également un tableau. Vous voyez tout de suite que ce sont des études avec de très petits effectifs. Ce sont des études majoritairement rétrospectives. On utilise de la chimiothérapie à base d'alkylants avec de la

dacarbazine ou de la capécitabine. Vous voyez les taux de réponse, plutôt de l'ordre de 30 %. Il y a des survies sans progression que l'on ne connaît pas bien parce que ce sont des études assez anciennes. Je pense que c'est une potentielle alternative, mais que l'on positionne plutôt en troisième ou quatrième ligne, une fois que l'on a un peu épuisé les possibilités d'inhibiteurs de tyrosine kinase.

Voilà pour les données d'éventuels traitements alternatifs.

Comme le disait l'intervenant précédent, en termes d'effets secondaires, je vous ai remis la comparaison, bien sûr indirecte, avec les données de selpercatinib, lenvatinib et cabozantinib. Si on regarde les diarrhées, vous voyez que l'on a deux fois plus de diarrhées sur de potentielles alternatives. On a également plus d'hypertensions artérielles, même si c'est quelque chose qu'il faut surveiller sous selpercatinib, comme cela a été remarqué. Il y a également le QTc, qui est quand même un effet secondaire spécifique.

On sait qu'avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, en pourcentage, on est environ sur deux tiers de réductions de dose et entre 15 % et 30 % d'arrêts de traitement pour toxicité globalement, quelle que soit la molécule, que ce soit lenvatinib ou cabozantinib. En termes de maintien du traitement pour les effets secondaires, là encore c'est non comparatif, mais on a quand même l'impression d'avoir une meilleure tolérance.

Il y a ensuite le dernier critère, celui de l'innovation. Comme on l'a dit, c'est un ciblage assez spécifique du récepteur RET. Je suis d'accord avec l'intervenant précédent pour dire que ces hypertensions artérielles laissent à penser que ce n'est quand même pas parfaitement sélectif et que donc il faut mettre en place une surveillance, mais c'est une surveillance dont on a l'habitude quand on prend en charge les patients atteints d'un cancer de la thyroïde, c'est-à-dire de l'automesure tensionnelle à domicile, de l'adaptation du traitement antihypertenseur, et en règle générale c'est quelque chose qui se traite assez bien.

Par rapport au PUT, j'avais des petites remarques à faire. Si on veut s'assurer que la prescription reste en deuxième/troisième ligne dans le cadre de cet accès précoce, il faut demander à ce que les traitements soient validés par une RCP régionale du réseau TUTHYREF. Cela me paraît important. Il serait intéressant de savoir le motif d'initiation en cas de début de traitement. Est-ce pour la progression de la maladie ? Est-ce pour une symptomatologie ? Est-ce pour une intolérance au traitement précédent ? Il aurait été intéressant éventuellement d'ajouter la date de progression en plus de la date d'arrêt de traitement, plus pour pouvoir avoir éventuellement des données de survie sans progression.

Par rapport au calendrier de suivi, je pense qu'il faut insister sur le suivi de l'automesure tensionnelle. Il faut bien réinsister aussi sur l'ECG et le QTc. On a l'habitude de le faire avec le vandétanib, mais il faut effectivement que cela apparaisse clairement.

En termes de visite, il était proposé une visite à J7. Je ne sais pas si c'est forcément le meilleur timing. On pourrait éventuellement proposer des visites à J0, J14, au premier mois, puis au troisième mois et éventuellement tous les trois mois pour le suivi, mais c'est une suggestion.

J'espère avoir répondu à vos questions, mais je suis encore disponible.

Pierre Cochat, Président.- Nous regrouperons les questions après. Nous allons écouter l'association Vivre sans thyroïde.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Vivre sans thyroïde est une association non agréée qui gère avant tout un forum de discussion. Elle a 300 adhérents. C'est d'ailleurs la source unique de ses revenus. Par contre, dans le forum de discussion, il y a 4 000 visiteurs par jour et 22 000 utilisateurs enregistrés. Vivre sans thyroïde organise aussi des réunions en présentiel, dispose d'un groupe Facebook privé et coopère dans le réseau TUTHYREF, avec FIREENDO sur les maladies rares, avec l'INCa, la Ligue contre le cancer, et a une activité européenne avec le Réseau européen des maladies endocriniennes rares, avec Endo-ERN et avec les associations internationales de patients, notamment les fédérations internationales.

C'est une contribution globalement très positive, qui est notamment basée sur un recueil d'expériences de patients en deux phases, en mars de l'année dernière et mars de cette année, avec en tout 13 patients. Sur cette base, le premier commentaire général de l'association est, dans l'idéal, de voir l'indication arriver en première ligne notamment en cas de tumeur évolutive chez les patients avec une mutation du gène RET puisque on le verra, la molécule est considérée comme très efficace et surtout, elle agit généralement assez vite et aurait moins d'effets indésirables que le cabozantinib et le vandétanib. Ils demandent aussi à ce que si cela passe en première ligne, cela passe aussi par la RCP du réseau TUTHYREF.

Ils citent la prévalence du cancer médullaire, à 1 sur 14 300, et indiquent que la mutation RET intéresserait environ un tiers à la moitié des cas de MT.

Concernant l'impact de la maladie, outre la douleur et les troubles fonctionnels liés aux métastases – mais nous l'avons vu à plusieurs reprises –, ce qui ressort vraiment beaucoup, c'est l'altération de la qualité de vie liée aux diarrhées pluriquotidiennes, qui représentent un lourd handicap dans les activités de tous les jours et qui limitent la vie sociale et affective, avec l'impact que vous pouvez imaginer.

Sur les traitements disponibles, ils citent évidemment le CAPRELSA et le CABOMETYX. Ils citent également le vandétanib, qui a l'AMM en France, et le cabozantinib, qui n'est pas encore accessible hors essais cliniques.

Ils n'ont pas fait de remarque sur le PROM et sur le PUT-R. Par contre, ils soulignent que pour eux il y a très peu d'effets indésirables comparativement aux autres traitements. Globalement, sur les 13 patients, le retour d'expérience est très positif. De mémoire, je crois qu'il y a deux abandons. Ce qui ressort vraiment, c'est l'efficacité rapide, notamment sur les diarrhées. C'est à différencier avec les traitements alternatifs.

Dans les craintes principales, ils ont avant tout cité l'impact sur les fonctions hépatiques plus que sur l'aspect cardiologique. Ils demandent un suivi des symptômes et une association du patient pour lire certains paramètres de la prise de sang, notamment la calcitonine. Voilà à peu près ce que je peux dire. Globalement c'est très positif et ils s'attendent évidemment à ce que ce soit disponible, et si possible remonté en première ligne notamment dans les cas d'évolution rapide.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci à vous tous. Y a-t-il des questions ou des commentaires sur cette demande d'accès précoce ? Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai une question sur la tolérance cardiovasculaire. Vous avez évoqué le risque d'hypertension. C'est ennuyeux, mais cela se contrôle. Vous avez évoqué aussi le risque d'allongement du QT, en notant un pourcentage d'intervalles QT augmentés de 18 %, si j'ai bien lu. Quel était le seuil qui permettait de décider que le QT était allongé, et y a-t-il eu des accidents liés à l'allongement du QT, en particulier des troubles du rythme ventriculaire documentés, et pire, des morts subites ?

Julien Hadoux.- Je ne sais plus si c'était 470 ou 480 millisecondes.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est 480 millisecondes habituellement.

Julien Hadoux.- En règle générale, oui. Ce que nous faisons en pratique clinique, c'est que jusqu'à 500 millisecondes nous surveillons, et après nous arrêtons. À ma connaissance, il n'y a pas eu de décès lié à ces allongements de QTc et cela répond à l'arrêt du traitement et à la diminution de dose. Après, il y a aussi toute une procédure de recherche des médicaments autres qui peuvent allonger le QTc, de correction des troubles ioniques. En fait, c'est une prise en charge dont on a l'habitude parce que le vandétanib allonge le QTc en moyenne de 35 millisecondes. C'est quelque chose qui normalement est connu des oncologues qui prennent en charge les patients qui ont un cancer de la thyroïde. C'est quelque chose à surveiller, mais qui se gère.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de mort subite donc.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur les troubles du rythme ventriculaire, vous n'avez pas répondu.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Les troubles du rythme ventriculaire documentés.

Julien Hadoux.- Il n'y en a pas à ma connaissance, mais il faut peut-être vérifier dans le détail des tableaux qui sont transmis.

Julien Peron, membre de la CT.- Je n'en ai pas vu non plus. Je me suis posé la question du fait du QT. Je n'en ai pas vu, en tout cas il n'y en a pas de déclaré.

Pierre Cochat, Président.- Clémence Basse ?

Clémence Basse, membre de la CT.- J'ai une question. Dans la présentation qui a été faite, on a parlé de 20 décès sur événements indésirables graves, si je ne me trompe pas. Pourrait-on un peu rapporter ces décès et la cause a priori ? Quel événement indésirable a mené au décès ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je me remets dessus, Clémence.

Clémence Basse, membre de la CT.- Si nous avons le détail, bien sûr. Nous pouvons traiter une autre question en attendant, si vous voulez.

Pierre Cochat, Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'avais une question plus générale sur la fréquence globale des mutations RET chez les patients qui ont le cancer médullaire de la thyroïde.

Julien Hadoux.- Si vous prenez un patient à qui on fait un diagnostic de carcinome médullaire de la thyroïde sans antécédent familial, il va avoir 10 % de risque d'avoir une mutation germinale, donc héréditaire. S'il y a des antécédents familiaux, on est à 30 % de risque d'avoir une mutation héréditaire. Si vous prenez un patient qui n'a pas de mutation héréditaire, au stade métastatique, on estime que la fréquence de mutation RET chez ces patients est entre 50 % et 80 % en somatique. Cela dépend un peu des études.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Donc globalement, quel est le pourcentage de patients avec cancer médullaire de la thyroïde qui ont une mutation RET ?

Julien Hadoux.- Je dirais entre 50 % et 75 %.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ces patients ont-ils d'autres manifestations cliniques qui font supposer qu'il pourrait y avoir une mutation RET ?

Julien Hadoux.- Ça, c'est pour les mutations germinales, donc pour les maladies héréditaires. Ce sont les néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et ceux qui ont du sporadique n'ont pas de NEM ?

Julien Hadoux.- Non, parce que c'est une mutation uniquement au niveau du carcinome médullaire de la thyroïde.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ok, d'accord. Chez ceux qui ont des formes héréditaires, il y a une surveillance qui est probablement faite. Y a-t-il éventuellement une thyroïdectomie préventive qui pourrait être proposée ?

Julien Hadoux.- Ce qu'on fait, c'est que soit c'est diagnostiqué chez un patient qui est déjà atteint, et il a la prise en charge habituelle, soit, chez les patients dépistés au niveau génétique, c'est une prise de sang et une analyse d'urine une fois par an parce qu'on recherche la calcitonine et les métanéphrines urinaires. En fait, cela dépend aussi du type de mutation. Il y a des mutations qui induisent le développement plus précoce du CMT. Pour certaines mutations, on propose des thyroïdectomies prophylactiques chez l'enfant.

Pierre Cochat, Président.- Julien, as-tu retrouvé les données ?

Julien Peron, membre de la CT.- Sur les 27 événements indésirables ayant conduit au décès, il y en avait une partie qui était en lien avec la progression de la maladie. Il en restait 13 attribués à un événement indésirable qui n'était pas lié à la progression de la maladie. Il y a deux arrêts cardiaques, deux insuffisances respiratoires, une septicémie, une insuffisance cardiaque, un AVC, une hémorragie post-chirurgicale, une hémoptysie, une hémorragie cérébrale, une obstruction gastrique et un syndrome de défaillance multiviscérale. Aucun n'a été considéré comme lié au selpercatinib par l'investigateur. Après, évidemment, quand un patient décède d'un arrêt cardiaque...

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Est-ce que notre chef de projet avait une question ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'était juste pour rapporter des chiffres qui sont dans le document préparatoire, mais cela a été dit donc c'est parfait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et pour les décès, avez-vous trouvé ?

Julien Peron, membre de la CT.- C'est ce que je viens de dire. C'était les décès liés aux événements indésirables. Il n'y en a aucun considéré comme étant en lien avec le traitement expérimental par les investigateurs, avec la subjectivité de ce classement évidemment.

Pierre Cochat, Président.- Je remercie les experts et l'experte. Nous allons discuter et voter. Merci beaucoup et bonne journée.

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

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous avez des commentaires complémentaires. Dans le cas contraire, nous allons voter sur les quatre critères. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai un commentaire d'ordre plutôt général. Nous sommes donc appelés à nous prononcer quant à savoir si ce traitement est présumé innovant, c'est-à-dire s'il apporte un bénéfice substantiel. Nous sommes en post-AMM, donc le produit est en discussion de prix, si je comprends bien. Ce que nous avons donné en droit commun, c'est un SMR faible et une ASMR V. C'est cela ? Je me demande dans quelle mesure c'est compatible avec la notion d'un bénéfice substantiel, ou alors il y a une contradiction.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons déjà eu plusieurs fois ce cas de figure, Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je sais.

Pierre Cochat, Président.- C'est vraiment la particularité de l'accès précoce. C'est le côté pari dont je vous ai déjà parlé, et donc la présomption d'innovation que l'on peut tout à fait faire reposer sur les éléments dont nous disposons et qui ne sont pas forcément du niveau exigé pour le droit commun.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais nous sommes en post-AMM.

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous sommes en post-AMM, donc nous sommes censés être beaucoup plus rigoureux et plus exigeants sur la démonstration d'efficacité en post-AMM. L'étape suivante, c'est l'idée que chacun s'en fait.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tu dis que nous devons être plus exigeants ? Je suis d'accord avec Hugues, je ne comprends pas, d'autant plus qu'il s'est passé un an depuis l'AMM.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes plus exigeants que par rapport à du pré-AMM. Maintenant, devons-nous être aussi exigeants que ce que nous faisons dans le droit commun ? J'avoue que je ne me prononcerai pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais savoir comment il était possible qu'il se soit passé un an.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne dépend pas de nous. Ce sont les négociations avec le CEPS et nous n'en connaissons pas les dessous.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais alors si jamais demain ils ont un prix, que se passe-t-il ?

Pierre Cochat, Président.- S'ils ont un prix, l'accès précoce est immédiatement suspendu.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Dès qu'il y a une inscription sur les listes classiques, donc ville ou hôpital, il y a un arrêt automatique de l'accès précoce. Dans le droit commun, c'était un SMR conditionnel faible dans l'attente de données qui vont arriver. Il y a déjà eu plusieurs cas de figure sur ce type de dossiers qui avaient déjà été évalués dans le droit commun. Sur certains dossiers vous avez accepté, sur d'autres non, mais en tout cas cela s'était déjà vu.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Hugues. Cela met mal à l'aise, cette espèce de contradiction avec ce que nous avons dit la dernière fois, surtout que c'est quand même un SMR faible et une ASMR V.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble que nous avons été obligés de grader sur quelque chose qui était déjà une présomption, donc nous restons dans la présomption. Nous avons quand même des éléments qui nous font penser que cette présomption peut apporter un bénéfice potentiel aux patients.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Alors je vais le demander autrement et pousser le bouchon de l'autre côté. Quand est-ce qu'une présomption ne nous conduirait à rien ? Que faut-il comme faiblesse de démonstration pour arriver à dire que l'on n'a pas de présomption d'efficacité ?

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est peut-être pas la réponse que tu attends, mais pour te répondre je mettrai avant tout la notion de traitement approprié ou non, c'est-à-dire selon qu'il y ait un traitement approprié ou non.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- À ce moment-là on peut dire que tous les critères se déduisent les uns des autres. S'ils ne sont plus indépendants, cela devient problématique aussi.

Pierre Cochat, Président.- Sur ce point je suis d'accord avec toi. Ils sont présentés comme indépendants, mais en fait si on va au bout des raisonnements, ils ne le sont pas totalement. Il n'y a que le premier qui est indépendant, mais je suis d'accord, les critères 2, 3 et 4 ne sont pas totalement indépendants. Pour reprendre la situation que nous avons eue avec le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules et le même produit, vous vous rappelez que nous ne l'avions pas pris parce qu'il y avait des alternatives thérapeutiques. Dis-moi si je me trompe, Julien, mais là nous ne sommes pas dans le même contexte et nous n'avons pas d'alternative thérapeutique. C'est ce qui fait que la présomption d'innovation prend plus de valeur qu'auparavant, même dans ce contexte d'évaluation assez médiocre en droit commun.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y avait pas d'ATU ? Depuis un an, il n'y a rien pour ces patients ?

Pierre Cochat, Président.- Joker. Sophie, est-ce que tu sais ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je crois qu'il n'y a pas d'ATU, sauf erreur.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a eu une ATU nominative pour GAVRETO et celui-ci a eu une ATU de cohorte avec une trentaine de patients.

Julien Peron, membre de la CT.- Mais qui n'existe plus actuellement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà. Il y a eu l'ATU dans le cancer de la thyroïde. Depuis le 17 mai 2021, il est disponible en post-ATU. RETSEVMO a été octroyé en ATU nominative avec 33 patients qui avaient eu cette ATU nominative dans le cancer médullaire de la thyroïde. GAVRETO a eu également une ATU nominative, mais pas de cohorte dans le cancer médullaire de la thyroïde.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Personnellement, j'ai une hésitation métaphysique par rapport au point 2. Est-ce que vraiment il n'y a pas de traitement approprié dans l'indication revendiquée par le laboratoire ? Peut-être que j'ai mal entendu ce qu'a dit Julien Peron, mais j'ai cru comprendre qu'il y avait quand même des alternatives. Non ?

Julien Peron, membre de la CT.- Si je peux commenter, c'est effectivement ce qui fait la différence pour moi entre ce dossier et le dossier en cancérologie pulmonaire. Même si en cancérologie pulmonaire le traitement standard est de mauvaise qualité, la chimiothérapie par taxanes, c'est un vrai standard établi. Dans cette situation, y a-t-il des traitements proposés aux patients ? La réponse est « oui », mais ils ne reposent en pratique quasiment sur rien, c'est-à-dire sur des études avec 10 ou 15 patients et quelques patients qui répondent. D'ailleurs, le Docteur Hadoux les a montrées. Du coup, c'est donné aux patients hors AMM à titre vraiment compassionnel.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, mais Julien, en fait ce sont deux faiblesses versus deux faiblesses. Il n'y a pas beaucoup d'arguments pour dire qu'il y a un traitement approprié. D'un autre côté, au point numéro 3 on a un SMR faible avec une faiblesse de démonstration. On hésite sur le fait de se faire convaincre. Tu vois ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je comprends tout à fait, mais disons qu'en tout cas une vraie différence est que j'ai plus de facilité, dans ce dossier, à considérer qu'il n'y avait vraiment pas de traitement standard. Certes, il y en a qui sont donnés, mais ils ne reposent tellement sur rien que je suis d'accord pour les « négliger » et dire qu'il n'y en a pas, là où en cancérologie pulmonaire, même si on peut considérer qu'il n'est pas suffisant et pas assez bon, etc., il y a un traitement standard qui était la chimiothérapie par taxanes. C'est une différence que je fais entre les deux. Par contre, le niveau de démonstration est ce qu'il est, c'est clair. Nous ne sommes pas sur la démonstration du dossier juste avant.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose de passer au vote.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous allons voter les quatre critères dans l'ordre dans lequel ils sont présentés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Au niveau du premier critère sur le caractère grave, rare ou invalidant de la maladie, nous avons 22 votants et 22 voix favorables. Pour le second critère, « il n'existe pas de traitement approprié », nous avons 22 votants, 19 personnes ayant validé l'absence de traitement approprié et 3 voix contre. Sur le troisième critère, « la spécialité est susceptible d'être innovante », nous avons 14 voix pour et 8 voix contre. Pour le dernier critère, « la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée », nous avons 15 voix pour, 7 voix contre. C'est donc un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce pour ce produit dans l'indication de l'accès précoce.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons une question sur le PUT-RD en rapport au fait qu'il y a déjà une EPI en cours pour ce produit. Nous souhaitons vous proposer d'alléger le PUT-RD. Je ne sais pas si l'autre chef de projet est là. L'idée serait d'alléger le recueil de données pour privilégier l'EPI.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que vous êtes d'accord. Cela paraît adapté, surtout en post-AMM. L'intérêt des PUT en post-AMM est quand même bien plus limité, donc il vaut mieux focaliser sur l'EPI qui est associée au droit commun.

Julien Peron, membre de la CT.- J'ai juste une question pratico-pratique. L'EPI aura-t-elle un fonctionnement, pour les services cliniques, identique à celui des PUT, c'est-à-dire avec des plateformes sur lesquelles il faut remplir des CRF ? Comment cela va-t-il fonctionner ?

Pierre Cochat, Président.- Je laisse notre chef de projet répondre s'il est là.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non. L'EPI sera pleinement fonctionnelle quand le médicament sera inscrit au droit commun. C'est une EPI pilotée par le registre TUTHYREF, donc je ne sais pas comment ils s'organisent en pratique. Tant que le médicament n'est pas disponible en remboursement de droit commun, c'est une autorisation d'accès précoce, et là la mise à disposition est dépendante du laboratoire puisque c'est une commande pharmaceutique qui n'est pas la même que pour les circuits communs. Il est possible qu'il y ait une plateforme minima pour commander le traitement. La plateforme ne prévoira pas de suivi des patients, mais je pense que la plateforme est nécessaire pour commander le traitement parce que c'est une commande pharmaceutique qui n'est pas la même que pour les circuits de droit commun.

Julien Peron, membre de la CT.- En fait, on demandera au réseau de déclencher son étude dès l'accès précoce.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une possibilité. À partir du moment où le médicament existe dans la pratique clinique, il est possible quand même qu'il s'active dès l'accès précoce. Cela s'est vu dans d'autres registres, où ils ont commencé à collecter des données dès l'ATU ou dès l'accès précoce.

Julien Peron, membre de la CT.- Il faut qu'il soit pris dans quinze jours.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y aura un peu de souplesse et probablement des collectes a posteriori, de façon rétrospective. Cela se fait aussi. De toute façon, il est rare que les collectes soient faites en temps réel.

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