

Décision n°2022.0252/DC/SEM du 13 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité TABRECTA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TABRECTA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Novartis Pharma SAS pour la spécialité TABRECTA, reçue le 15 mars 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 mars 2022 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS en avril et juin 2022 ;
Vu les informations complémentaires reçues le 1^{er} juillet 2022.
Vu l'avis de la commission de la transparence du 6 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TABRECTA, dans l'indication « Tabrecta est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), et qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire Novartis Pharma SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante puisque le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital. Par ailleurs la mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 de C-MET représente environ 3% des CBNPC.
- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée disponible en accès compassionnel en France (RTU).
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

- Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard du faible niveau de preuve des résultats issus des données préliminaires d'une étude de phase II et dans la mesure où l'absence de données comparatives ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce produit. Bien que ce produit représente une nouvelle modalité de prise en charge en ciblant spécifiquement la mutation METex14 et que le besoin dans cette indication est insuffisamment couvert, TABRECTA ne comble pas ce besoin au regard des données disponibles. TABRECTA dispose d'un plan de développement adapté mais ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 juillet 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****capmatinib****TABRECTA 150 mg et 200 mg****Comprimé pelliculé****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 6 juillet 2022**

- Cancer du poumon
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité TABRECTA (capmatinib), comprimés pelliculés de 150 mg et 200 mg, dans l'indication « Tabrecta est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), et qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

L'AMM a été octroyée le 20 juin 2022 dans cette indication (AMM européenne centralisée).

Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un délai maximum d'un mois après l'obtention de l'AMM.

Le capmatinib est un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase MET, impliqué dans l'embryogenèse, l'organogenèse et la réparation des tissus endommagés. Il s'agit d'un traitement indiqué spécifiquement en cas de mutations de l'exon 14 de c-MET.

En France, le capmatinib a été disponible dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives à partir de juin 2019, puis d'une ATU de cohorte (ATUc) à compter du 20 septembre 2021, pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique muté METex14 après une première ligne de traitement¹. A la date du 01 mars 2022, 109 patients ont été traités par le capmatinib depuis le début de l'ATUc. Cette ATUc est arrivée à son terme le 16 juin 2022.

TABRECTA (capmatinib) a fait l'objet d'une *breakthrough designation* par la FDA le 06 décembre 2019, qui a octroyée une AMM dès la première ligne de traitement (indication plus large que celle de l'AMM européenne centralisée).

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Indication AMM : « Tabrecta est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), et qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. »

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

Aucune.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par Tabrecta doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des traitements anticancéreux.

Les patients doivent être sélectionnés pour le traitement par Tabrecta sur la base de la présence d'altérations génétiques conduisant à une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 dans les échantillons de tissu tumoral ou de plasma, détectée à l'aide d'un test validé. Si aucune altération

¹ <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/capmatinib-150-mg-et-200-mg-comprimes-pellicules>

génétique n'est détectée dans l'échantillon de plasma, le tissu tumoral doit être analysé (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Posologie

La posologie recommandée de Tabrecta est de 400 mg par voie orale, deux fois par jour, pendant ou en dehors des repas. [...] »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TABRECTA (capmatinib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme². L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)³ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme². C'est un cancer de mauvais pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 20%⁴ (tous stades confondus).

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15-25 %) et non épidermoïdes (75-85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules.

La mutation induisant un saut de l'exon 14 de MET (mutation METex14) concerne environ 3 à 4% des CBNPC toutes histologies confondues⁵. Les données disponibles sur la valeur pronostique de la mutation de l'exon 14 du gène MET sont limitées⁶. La recherche de la mutation METex14 n'est actuellement pas prise en charge dans le cadre du droit commun (hors nomenclature).

Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par les associations de patients qui font état de l'altération de leur vie personnelle, sociale, ainsi que professionnelle.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante

² Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p

³ HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

⁴ G. Coureau, M. Mounier, et B. Trétarre et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes. Juillet 2021.

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

⁶ Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res 2016;22:3048–56.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. Le choix de ce traitement dépendra notamment des molécules utilisées antérieurement, de l'état général du patient, et de l'histologie.

Actuellement, les patients ne présentant pas d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1) et n'ayant pas de thérapie ciblée disponible sont traités en deuxième ligne (après une prise en charge en 1^{ère} ligne par chimiothérapie et/ou immunothérapie) avec :

- **une chimiothérapie à base de sels de platine**, pour les patients ayant reçu en 1^{ère} ligne une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab en cas de PD-L1 $\geq$ 50%) ;
- **une monochimiothérapie comme le docétaxel (quelle que soit l'histologie) ou le pemetrexed (non-épidermoïde uniquement)**, pour les patients ayant précédemment reçu en 1^{ère} ligne une immunothérapie en association à une chimiothérapie;
- **une immunothérapie** (pembrolizumab en cas de taux de PD-L1 $\geq$ 1 %, nivolumab ou atezolizumab) en l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, pour les patients ayant précédemment reçu en 1^{ère} ligne un doublet de chimiothérapie sans association à une immunothérapie.

En oncologie thoracique, les recommandations américaines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2022⁷ préconisent la recherche systématique de la mutation METex14 chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique. Elles préconisent après un premier traitement systémique, le capmatinib ou le tepotinib comme traitements à privilégier. Le crizotinib est considéré comme une option dans certaines circonstances.

Les recommandations françaises Auvergne Rhône Alpes (AURA) de 2022⁸ invitent à rechercher la mutation METex14 en seconde ligne et plus, chez les patients atteints d'un CBNPC de stade avancé. Ces recommandations (AURA) précisent que les patients concernés par cette mutation peuvent être orientés vers un essai clinique (à privilégier) ou vers le capmatinib (accès compassionnel) en seconde ligne, à titre optionnel.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de TABRECTA (capmatinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 2^{ème} ligne et plus, après échec d'un traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie, chez les patients adultes dans le traitement du CBNPC avancé induisant un saut de l'exon 14 de MET.

Les traitements actuellement utilisés sont les traitements en 2^{ème} ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique, indépendamment du statut c-MET, et sans donnée spécifique chez les patients avec mutation c-MET à savoir : **l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie**.

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

⁸ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2022.

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR Indiquer entre parenthèse lorsqu'il y a eu un ISP	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Génériques de cis- platine	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	NA**	-	-	Oui
Génériques de car- boplatine		Carcinome bronchique à petites cellules	NA**	-	-	Oui
GEMZAR et ses gé- nériques gemcitabine Lilly	Non	Traitement des patients atteints d'un cancer bron- chique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.	NA**	-	-	Oui
TAXOTERE et ses génériques docétaxel Sanofi-Aventis	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothé- rapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorel- bine-cisplatine	Oui
TAXOL et ses gé- nériques paclitaxel Bristol-Myers Squibb	Non	En association avec le cisplatine, indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	NA**	-	-	Oui
ALIMTA et ses génériques pémétréxed Lilly	Non	En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2ème ligne du CBNPC, non épidermoïde.	Oui
NAVELBINE et ses génériques vinorelbine Pierre Fabre	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (Renouvelle- ment)	Important	ASMR V	Oui

TECENTRIQ (atezolizumab) Roche	Non	Monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	30/05/2018 (Inscription)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD	Non	CBNPC localement avancé ou métastatique, avec PD-L1 ≥ 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	03/03/2021 (réévaluation)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	Oui
OPDIVO (nivolumab) BMS	Non	CBNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	03/02/2016 (inscription)	Important	ASMR III (modérée) par rapport au docétaxel	OUI
		CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	11/01/2017 (inscription)	Important (uniquement patients ECOG 0 ou 1)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	

*classe pharmaco-thérapeutique **inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

A noter que le crizotinib (XALKORI), inhibiteur non spécifique du MET, qui fait l'objet d'une RTU⁹ pour une prise en charge en accès compassionnel depuis septembre 2021 dans la même situation clinique « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-met, **après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie** » est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

Le tepotinib (TEPMETKO), inhibiteur spécifique du MET, dispose d'une AMM depuis le 18 février 2022 dans le traitement des « patients atteints d'un CBNPC avancé dont la tumeur présente un saut de l'exon 14 de MET, **qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine** ». Ce traitement est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, ce traitement n'a pas encore été évalué par la Commission de transparence.

Les deux spécialités TEPMETKO (tepotinib) et TABRECTA (capmatinib) ont fait l'objet d'un développement concomitant.

⁹ <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/01/03/b412027c49d37d6a6caaf8e20f4917e3.pdf>

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à TABRECTA (capmetinib), dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, à savoir le tepotinib avec une AMM centralisée depuis février 2022, le crizotinib disponible en accès compassionnel, ainsi que la chimiothérapie et l'immunothérapie (cf. tableau ci-dessus).

4.2.3 Traitements appropriés

Il convient de relever les thérapeutiques actuellement disponibles dans l'indication visée par la demande :

- D'une part le crizotinib qui est disponible en accès compassionnel en France (RTU)¹⁰,
- D'autre part, l'immunothérapie ou la chimiothérapie, sont des traitements actuellement utilisés en 2^{ème} ligne et plus, non spécifique de la mutation de l'exon 14 de c-MET, avec une efficacité qui n'a pas été spécifiquement évaluée dans ce contexte clinique d'altération moléculaire. La Commission considère que l'efficacité de ces traitements est limitée à ce stade de la maladie, et que leur utilisation est associée à une toxicité non négligeable (**avis d'expert**).

A noter que le tepotinib, autre inhibiteur spécifique du récepteur à activité tyrosine kinase MET, avec une AMM européenne depuis février 2022, est actuellement non pris en charge au remboursement dans cette indication. Ce dernier produit n'est donc pas disponible à ce jour et ne peut pas être considéré comme un traitement approprié.

➔ Conclusion

Il existe un traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce (crizotinib, avis d'expert).

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

TABRECTA (capmatinib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

¹⁰ <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori#> site internet examiné le 07/07/2022

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

TABRECTA (capmatinib) est un traitement ciblant spécifiquement les mutations induisant un saut de l'exon 14 de MET.

Il existe un autre traitement, TEPMETKO (tepotinib), ciblant spécifiquement les mutations induisant un saut de l'exon 14 de MET avec une AMM centralisée.

TABRECTA (capmatinib) représente une nouvelle modalité de prise en charge avec le tepotinib qui n'est pas susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge en termes d'efficacité et/ou de tolérance au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles sont celles issues de l'étude de phase II Geometry Mono-1. Cette étude est toujours en cours et un premier rapport de synthèse de l'ATU de cohorte (ATUc) est disponible.

4.5.2.1 Efficacité

Etude de phase II Geometry Mono-1

Geometry Mono-1 est une étude de phase II multicentrique, non comparative, en ouvert et multicohortes. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du TABRECTA (capmatinib) en termes de taux de réponse globale pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dont la tumeur porte la forme sauvage (*wild type*) du gène EGFR, sans réarrangement du gène ALK, et présentant une mutation et/ou une amplification de l'exon 14 du gène c-MET.

Les différentes cohortes ont été constituées selon le statut mutationnel (avec ou sans mutation et/ou amplification de MET) et le traitement antérieur reçu des patients. Les cohortes avec des patients naïfs de tout traitement systémique antérieur, avec amplification MET et sans mutation MET (hors périmètre de l'indication revendiquée) ne seront pas décrites.

Seuls les résultats de la cohorte 4 (n= 69) et de la cohorte d'expansion 6 (n=31) incluant des patients correspondants à la population de l'indication revendiquée, soit les patients **prétraités** (après avoir reçu une ou deux lignes de traitement) et **porteurs d'une mutation METex14**, seront présentés ci-après.

A noter que, la cohorte 6 d'expansion (n=31) **introduite par amendement au protocole du 13 février 2018, n'a pas fait l'objet d'hypothèse statistique préspecifiée**. Elle pouvait inclure des patients ne présentant pas de mutation MET et avec une amplification du nombre de copies de MET ≥ 10 , ne correspondant pas à l'AMM revendiquée, ces patients ont été exclus des analyses (n=3 patients).

Effectifs

Au total, 69 patients ont été inclus dans la cohorte 4, prétraités avec une ou deux lignes de traitement antérieur, et une cohorte additionnelle (cohorte 6) a inclus 31 patients prétraités avec une ligne de traitement antérieur. Parmi ces patients, un peu plus de la moitié (56 %) étaient des femmes, et l'âge médian était de 70,0 ans. A l'inclusion, les patients présentaient un score de performance ECOG de 1 (73,0%) ou 0 (26%), 41,0% avaient des antécédents de tabagisme (dont 37,0% des patients étaient d'anciens fumeurs) et 17% avaient des métastases cérébrales. La majorité des patients (78,0%) avait un adénocarcinome, et un stade métastatique (IV) (98%). Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie était de 10,4 mois de la maladie [1,6 ;176,4].

Parmi les patients inclus dans la cohorte 4, 73,9% avaient reçu une ligne de traitement systémique antérieur, 23,2% deux lignes de traitement systémique antérieur et deux patients ont reçu trois lignes de traitement systémique antérieur.

Résultats

Les résultats rapportés sont ceux de l'analyse principale de la cohorte 4 (*cut-off* au 15 avril 2019) et ceux de la cohorte 6 d'expansion (*cut-off* du 6 janvier 2020) :

- ➔ **Critère de jugement principal** : Le taux de réponse objective déterminé par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1
- **Cohorte 4 (n=69, prétraités avec une ou deux lignes de traitement)** : le taux de réponse objective évalué par un CRI a été de 40,6% (IC_{95%} [28,9 ; 53,1]) avec uniquement des réponses partielles.
- **Cohorte 6 (n=31, prétraités avec une ligne de de traitement antérieur)** : le taux de réponse objective évalué par un CRI a été de 44,1% (IC_{95%} [27,2 ; 62,81]) avec uniquement des réponses partielles.

➔ Parmi les critères de jugement secondaires (cohortes 4 et 6) :

Les résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires, ont suggéré :

- une durée médiane de réponse de 9,7 mois (IC_{95%} : [5,55 ; 12,98]) dans la cohorte 4 et de 6,93 mois (IC_{95%} : [4,17 ; NA]) dans la cohorte 6,
- une médiane de survie sans progression de 5,42 mois (IC_{95%} : [4,17 ; 6,97]) dans la cohorte 4 et de 6,67 mois (IC_{95%} : [4,17 ; 8,34]) dans la cohorte 6,
- et une médiane de survie globale de 13,57 mois (IC_{95%} : [8,61 ; 21,19]) dans la cohorte 4 et non atteinte dans la cohorte 6.

A titre informatif, les résultats sur le critère de jugement principal de la dernière analyse de suivi (au *cut-off* du 30 août 2021) rapportés sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. Ainsi, après un suivi médian de 51 mois pour la cohorte 4 et de 30,9 mois pour la cohorte 6, le taux de réponse objective (critère de jugement principal) à cette date, a été respectivement dans la cohorte 4 et 6 de 40,6% et de 51,6%.

A noter que ces résultats préliminaires d'efficacité, issus d'une étude de phase II non comparative de faible niveau de preuve, ne permettent qu'une évaluation de l'effet absolu de TABRECTA (capmatinib) et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'efficacité des traitements existants (comparateurs cliniquement pertinents), à l'effet placebo et ce dans un contexte où des patients avait une histoire antérieure de la maladie cancéreuse pulmonaire assez longue (plusieurs années).

Qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée en utilisant les questionnaires QLQ-C30 et C13, ainsi que l'EQ-5D-5L. Compte tenu du caractère ouvert et non comparatif de l'étude, des données disponibles sur la qualité de vie issues d'analyses exploratoires sur un nombre limité de patients, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur les résultats de l'évaluation de la qualité de vie

Données issues des ATU de cohorte (ATUc)

Un premier rapport périodique de l'ATUc couvrant la période du 20 septembre 2021 au 19 janvier 2022 est disponible.

Au total, 91 patients ont été inclus en ATUc durant cette période, 86 patients ont été exposés au traitement.

Les caractéristiques des patients sont les suivantes :

- à l'inclusion, la majorité des patients (81,4%) ont été diagnostiqués avec un stade IV de leur cancer, il s'agissait d'un adénocarcinome pour 87,2% des patients et 59% des patients étaient non-fumeurs. L'indice de performance (ECOG) étaient pour 57% de 1 et pour 21% de 0.
- L'ancienneté du diagnostic à l'inclusion était d'une durée médiane de 19,19 mois [1,8 ; 163,2].
- l'âge médian des patients était de 71,9 ans [46 ; 91] lorsqu'ils ont été diagnostiqués.
- les 86 patients exposés présentaient des métastases parmi lesquels 27 patients (31,8%) avaient plus de 3 sites métastatiques. Les patients présentaient en majorité des métastases pulmonaires (52,9%) et des localisations osseuses (45,9%). Vingt-deux patients (25,9%) présentaient des métastases cérébrales.
- les patients ont reçu majoritairement une ligne de traitement antérieur (69%) ou deux lignes de traitement (16%).
- les traitements antérieurs les plus fréquemment rencontrés sont le carboplatine (58% des patients), le pemetrexed (49%) et le pembrolizumab (43%) ; 14 patients (16%) ont reçu au moins une fois du crizotinib, en première ligne pour 8 patients.

Au moins une fiche de suivi a été reçue pour seulement 60 patients. Un bénéfice clinique est rapporté mais difficilement quantifiable compte tenu du nombre de données manquantes et du court suivi.

4.5.2.2 Tolérance

Etude de phase II Geometry Mono-1

Les données de tolérance présentées sont celles du plus long suivi, à la date de l'analyse du 30 août 2021, concernant les 373 patients inclus dans l'étude Geometry Mono-1. Parmi ces patients, 367 patients (98,4%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI) pendant l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 20\%$) ont été : les œdèmes périphériques (54,4%), les nausées (45,6%), les vomissements (28,4%) l'augmentation de la créatinine (27,1%), la dyspnée (24,9%), la fatigue (23,1%) et la perte d'appétit (21,4%).

Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 65 patients (17,4%). Les EI les plus fréquemment observés chez $\geq 1\%$ des patients ont été : les œdèmes périphériques (2,1%), les pneumonies (1,6%) et la fatigue (1,3%).

Concernant les EI de grade 3-4, ils sont survenus chez 70,2% des patients inclus dans l'étude. Les plus fréquemment observés (fréquence $\geq 5\%$) ont été : les œdèmes périphériques (9,9%), la dyspnée, l'augmentation des alanine aminotransférases (chacun observé chez 7,0% des patients) et l'augmentation de la lipasémie (6,7%).

Les EI graves (EIG) ont été observés chez 53,1% des patients de l'étude Geometry Mono-1. Les EIG observés chez $\geq 2\%$ des patients inclus dans l'étude ont été les suivants : la dyspnée (6,7%), la pneumonie (5,9%), l'épanchement pleural (4,3%), l'altération de l'état de santé (2,9%) et les vomissements (2,4%).

Au total, 14 décès ont été attribués à une autre cause que celle de la progression de la maladie et quatre patients sont décédés suite à un événement indésirable considéré comme susceptible d'être

lié au traitement. Ces effets indésirables ont été : un arrêt cardiaque (n=1 cas), une hépatite (n=1 cas) et une pneumonie (n=2 cas).

Données issues des ATU de cohorte (ATUc)

Au cours de la période du 20 septembre 2021 au 19 janvier 2022, un total de 83 évènements indésirables (EI) survenus chez 35 patients ont été rapportés dont 34 EI ont été considérés comme graves et 21 EI ont conduit à un arrêt du traitement. L'œdème périphérique a été l'EI le plus fréquemment rapporté (31,3%).

4.5.3 Plan de développement

L'étude de phase II Geometry Mono 1 multi-cohortes, ouverte, est toujours en cours.

Une étude GEOMETRY-III est en cours chez les patients dans l'indication concernée. Il s'agit d'une étude comparative de phase III, randomisée, comparative, ouverte avec pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de capmatinib **versus docétaxel** chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, avec une mutation METex14 **et ayant progressé après une ou deux lignes de traitement systémique antérieurs**.

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce :

- la nouvelle modalité de prise en charge que représente ce produit en ciblant spécifiquement la mutation METex14 (tout comme le tepotinib) ;
- le taux de réponse objectif observé d'environ 40% dans la cohorte 4 (en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement) et d'environ 50% dans la cohorte d'expansion 6 (avec des patients uniquement traités en 2^{ème} ligne) dans une étude non comparative de phase II (Geometry Mono-1) chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, avec une mutation METex14 et après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine;

Mais au regard :

- du taux de réponse globale objective (critère principal de l'étude comprenant les réponses partielles et complètes) qui est un critère radiologique dont le pouvoir de prédiction de la guérison clinique ou de la survie n'est pas assuré et avec presque exclusivement des réponses partielles observées dans l'étude Geometry Mono-1 ;
- du caractère purement descriptif des résultats préliminaires issus d'une étude de phase II non comparative, de faible niveau de preuve, réalisée avec un faible recul, sur un faible nombre de patients ;
- de l'absence de données comparatives directes ou indirectes bien qu'il existe actuellement des alternatives (comparateurs cliniquement pertinents dont notamment la chimiothérapie), permettant de tirer des conclusions sur l'apport et la place du capmatinib par rapport à ces thérapeutiques disponibles. Une étude de phase III comparative est en cours de réalisation dans l'indication faisant l'objet de la demande versus la chimiothérapie (docétaxel) (cf. 4.5.3 Plan de développement). A ce jour il n'est pas possible de conclure à l'apport d'un changement substantiel par le capmatinib;
- des données limitées sur la valeur pronostique et prédictive de la mutation METex14 dans le CBNPC ;
- d'un besoin dans cette indication insuffisamment couvert, cependant TABRECTA (capmatinib) ne comble pas ce besoin au regard des données disponibles.

Critères présumant le caractère innovant

- ☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.
- ☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☐ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, TABRECTA (capmatinib) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité TABRECTA (capmatinib) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante puisque le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital et la mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 de C-MET représente environ 3% des CBNPC.
- ➔ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée qui sont les thérapeutiques actuellement disponibles dans l'indication visée par la demande et citées en 4.2.3 de cet avis.
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.
- ➔ TABRECTA (capmatinib), dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant au regard du faible niveau de preuve des résultats issus des données préliminaires d'une étude de phase II et dans la mesure où l'absence de données comparatives ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce produit.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TABRECTA (capmatinib) dans l'indication «Tabrecta est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), et qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 25/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 06/07/2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Association De l'Air ! et Association Patients en Réseau – PeR	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	TABRECTA (capmatinib) 200 mg, comprimé pelliculé Boite de 120 comprimés (CIP : 34009 302 533 4 2) TABRECTA capmatinib 150 mg, comprimé pelliculé Boite de 120 comprimés (CIP : 34009 302 533 3 5)	
Demandeur	Novartis Pharma SAS	
AMM	Date d'AMM pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 20 juin 2022 PGR	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)	
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01E Inhibiteurs de protéine kinase L01EX Autres Inhibiteurs de protéine kinase L01EX17 Capmatinib	

TABRECTA 150 mg et 200 mg, 6 juillet 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr