



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 octobre 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen extension d'indication : LORVIQUA 25 - 100 mg (CBNPC non traités par un anti ALK) (lorlatinib) (CT-19837) PFIZER PFE FRANCE

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à LORVIQUA avec Serge et Sylvie.

M^{me} LUZIO.- Madame Castaigne ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous avons une contribution qui est ALK France.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'inscription des comprimés LORVIQUA de 25 mg et 100 mg sur la liste des spécialités aux assurés sociaux et aux collectivités. LORVIQUA en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules positifs ALK positif, avancé, non préalablement traité par un inhibiteur de l'ALK. L'extension d'indication a été obtenue le 27 janvier 2022. Le lorlatinib est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases de l'ALK. Pour rappel, cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle en mai 2019 dans une indication chez les patients prétraités. Elle avait été examinée par la Commission en 2020, puis en 2022. Elle avait octroyé un SMR faible et une ASMR V sur la base d'un essai de phase I-II non-comparatif chez ces patients prétraités.

Il s'agit aujourd'hui de la demande d'extension d'indication pour ce produit dans son indication en première ligne. Le laboratoire revendique pour cette indication un SMR important, une ASMR IV par rapport au crizotinib et pas d'ISP.

Dans cette indication de première ligne chez les patients avec réarrangement ALK, on dispose actuellement de thérapies ciblées anti-ALK avec une indication AMM en première ligne :

- le crizotinib ;
- l'alectinib ;
- le ceritinib ;
- le brigatinib.

Seuls l'alectinib et le brigatinib sont actuellement les options à privilégier par rapport au crizotinib car ils ont démontré une amélioration de la survie sans progression par rapport à celui-ci.

L'alectinib avait également démontré un effet sur le risque de progression cérébrale en tant que critère secondaire hiérarchisé dans son essai. Les dernières recommandations AURA et ESMO disponibles ont également intégré, au même titre que l'alectinib et le brigatinib, lorlatinib comme une option supplémentaire en première ligne de traitement.

La demande repose essentiellement sur les données issues de l'étude CROWN, un essai de phase III multicentrique, randomisé, réalisé en ouvert, qui avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du lorlatinib à celle du crizotinib chez 296 patients.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. L'analyse intermédiaire du 20 mars 2020, considéré comme l'analyse principale

pour la survie sans progression avec un suivi médian de 18,3 mois pour le groupe lorlatinib et de 14,8 mois pour le groupe crizotinib, la médiane de survie sans progression a été non atteinte dans le groupe lorlatinib et de 9,3 mois dans le groupe crizotinib, avec un hazard ratio de 0,28 et un petit p statistiquement significatif.

La survie globale n'a pas été atteinte dans les deux groupes et les données étaient immatures puisque 51 décès ont été observés sur les 198 attendus, ce qui correspond à 26 % des événements. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative démontrée à cette date mais l'étude est toujours en cours. L'Agence européenne attend les résultats finaux sur la survie globale pour 2025.

La qualité de vie était exploratoire. Les effets indésirables graves étaient plus fréquents dans le groupe lorlatinib, ainsi que les effets indésirables de grade 3-4, 34,2 % versus 27,5 % pour les événements indésirables graves et 72,5 % versus 55,6 % pour les événements indésirables de grade 3-4. Pour les arrêts de traitement, c'était similaire, 6,7 % versus 3,3 %.

C'est une étude réalisée en ouvert, mais la survie sans progression a été évaluée par un comité indépendant. Le comparateur de cette étude était le crizotinib. Il était pertinent à la date de réalisation de l'étude, mais ce n'est plus une option préconisée désormais en pratique clinique en première ligne. L'alectinib et le brigatinib, qui ont obtenu leur AMM après le début de l'inclusion de l'étude, ont fait l'objet d'un développement concomitant et ce sont actuellement les traitements à privilégier dans cette indication.

L'amélioration de la survie est démontrée, avec un gain en mois qui ne peut être déterminé par les médianes de survie.

Les données de la survie globale étaient immatures. L'ANM est en attente du rapport final pour 2025.

La qualité de vie est exploratoire. L'efficacité intracrânienne est également un critère exploratoire et la tolérance semble gérable, mais marquée par la survenue d'effets sur le système nerveux central (effets cognitifs ou trouble de l'humeur).

Pour ce dossier, on a fait appel au Docteur Serge Kouzan et au Professeur Sylvie Chevret. Il y a aussi une contribution pour ce dossier, l'association ALK France. Le laboratoire avait également fourni une comparaison indirecte, mais je laisserai Sylvie Chevret en donner les limites. Merci.

M. SERGE KOUZAN.- Caroline a dit 82,7 % des choses, donc deux ou trois mots sur la mutation ALK. C'est une fréquence qui est nettement plus importante que celle qu'on a examinée juste avant. On le voit en pratique courante dans les hôpitaux, même non-universitaires. La typologie des sujets, ce sont souvent des non-fumeurs, des gens de la cinquantaine. Ils ont très souvent des métastases au niveau du système nerveux cérébral, que ce soit de grosses métastases ou des atteintes leptoméningées.

C'est une aire thérapeutique hyper encombrée. L'inhibiteur de TK historique, c'était le crizotinib qui a eu la première ligne en 2017 et la deuxième ligne, il y a presque 10 ans. Il y a deux problèmes :

- Le premier, c'est qu'ils pénètrent faiblement dans le système nerveux central.
- Le deuxième, c'est qu'il y a une induction de résistance qui peut être soit ALK dépendante, soit ALK indépendante parce qu'il y a un court-circuit vers des mises en jeu d'autres voies.
- Il y a une troisième possibilité de résistance, c'est que le cancer peut changer d'histologie, peut devenir un cancer à petites cellules. C'est le reflet du génie évolutif du cancer du poumon.

À côté de ce crizotinib qui est le comparateur historique, il y en a trois autres, dont les deux premiers, l'alectinib et le brigatinib, ont eu l'AMM en première ligne, l'un en 2018, l'autre en 2020. C'est exactement la même typologie d'essais cliniques, c'est-à-dire comparaison versus le crizotinib. Il y a surtout une amélioration très importante au niveau du système nerveux central, dû à l'avantage pharmacocinétique des suivants par rapport au premier.

Je passe sur le ceritinib parce qu'il est resté en rade en deuxième ligne.

Les problématiques, quand on instaure un traitement anti-ALK, rejoignent les problématiques anti-infectieuses parce qu'il y a des résistances. On essaye soit de refaire une biopsie pour avoir un nouveau profil génétique, soit on peut essayer de l'avoir sur le plan sanguin, ce qu'on appelle les biopsies liquides. Le médicament que l'on examine, c'est la colonne de droite en bleu clair. Le bleu clair veut dire que c'est sensible. C'est un avantage non nul. Les suites de traitements jonglent avec les résistances.

Je passe sur le dossier initial parce que le dossier initial, c'était comme celui que l'on a vu précédemment, c'est-à-dire une étude mono-bras. On voit un truc qui descend en Kaplan-Meier tout seul dans son coin. On avait un taux de réponse qui n'était pas non plus de 80 %. C'était 40 %, le taux de réponse intracraânienne, 47 %. C'est pour cela qu'il y avait eu un SMR faible et une ASMR V en 2019 en deuxième ligne.

On a demandé, comme le précédent d'ailleurs, qu'ils nous fournissent de nouvelles données pour la deuxième ligne. On l'a vu récemment, mais il n'y a rien eu de neuf, donc il n'y avait pas eu de modification de la valorisation de deuxième ligne.

On passe aux nouvelles données qui concernent la première ligne. C'est une étude qui a commencé à inclure en 2017, plus ou moins concomitamment des deux autres, plutôt tardivement, mais quand même, c'est la même année. Les critères d'inclusion étaient tout à fait standards. C'était en première ligne, donc pas de traitement préalable. Les critères d'exclusion, c'était surtout au vu de l'iatrogénie et de la molécule. Le critère de jugement principal, c'était la survie sans progression évaluée par un comité en aveugle. Il y avait la survie globale en secondaire et hiérarchisée.

Les caractéristiques des patients rejoignent bien les patients ALK, c'est-à-dire 59 % de non-fumeurs, 26 % de métastases cérébrales, des métastases osseuses. Je vois qu'il y a une faute de frappe. Il y en a un des deux, cela doit être hépatique, à un âge « jeune », 59 ans, dont 20 % de moins de 45 ans.

Voilà le résultat principal. C'est la survie en progression. Il y a une différence très nette entre le lorlatinib et le crizotinib, un HR à 0,28. Il n'y a pas photo. Une analyse ultérieure, 18 mois

plus tard, retrouve les mêmes données.

La survie globale, pour le moment, ce n'est pas mature. Il n'y a que 26 % des décès. La prochaine analyse est prévue après 70 % des événements.

Il y a une différence sur le taux de réponse, 78 % en première ligne, alors que c'était 40 % ou 45 % en deuxième ligne. Cela rejoint la norme pour tous les traitements ciblés du poumon. Le taux de réponse en première ligne est meilleur qu'en deuxième ligne.

La médiane de la durée de réponse n'est pas encore atteinte pour le crizotinib. Sur le schéma en bas à droite, le gros différentiel entre crizotinib et les trois autres, c'est que l'incidence des métastases cérébrales pour le crizotinib est importante, alors que pour le lorlatinib, cela chemine beaucoup plus sereinement, même si c'est non-nul.

Quand on évalue la tolérance, il faut savoir qu'il y a un gros différentiel de durée de traitement, puisque le lorlatinib a été poursuivi pendant trois mois en médiane vers neuf, dix mois pour le crizotinib. On retrouve les mêmes organes cibles qu'avant, c'est à dire des problèmes de lipides, des troubles de l'humeur ou des troubles cognitifs. D'expérience, je peux en parler. Pour le crizotinib, il y avait les événements habituels.

Les événements liés aux médicaments, 8 % pour le lorlatinib vers 5 % pour le crizotinib. En ce qui concerne les événements spécifiques, les troubles cognitifs entraînent 2 % d'arrêts de traitement et les neuropathies périphériques entraînent également 1,6 % d'arrêts de traitement. En gros, c'est une iatrogénie gérable en regard à la pathologie puisque ce sont des cancers du poumon métastasés.

Il y a une méta-analyse en réseau, Sylvie va en parler.

La qualité de vie, c'est vrai que c'est en ouvert. C'est une étude ouverte, mais il n'y a pas de différence majeure notée entre les deux bras en ce qui concerne les scoring.

En résumé, il y a un avantage du lorlatinib sur le crizotinib sur la survie en progression, qui est surtout drivée par le réseau. Les données de survie globale sont non matures. La tolérance est gérable. c'est un copier-coller des résultats des deux autres, c'est-à-dire le brigatinib et l'alectinib.

Ma proposition est de l'aligner sur les deux autres sans qu'on puisse savoir, parmi ces trois molécules laquelle est la meilleure. Je vous renvoie à la diapositive où il y avait un genre d'antibiogramme. Quand il y a progression, après, il faut savoir sur le plan génétique, quelles sont les évolutions pour adapter les traitements.

Ma proposition est de l'aligner sur les deux autres, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV, par rapport au crizotinib, pas par rapport aux deux autres.

La mortalité globale, 26 % de décès attendus. Il y a peut-être un début de petit avantage sur le lorlatinib, mais je crois qu'on ne peut rien dire actuellement. L'étude de la mortalité est prévue pour dans deux ou trois ans, si je me souviens bien.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il y a eu des cross-over ?

M. le D^r KOUZAN.- La réponse, c'est non, mais une fois qu'il y a la progression sous crizotinib, on fait ce qu'on veut. Deux autres anti-ALK avec une bonne pénétration intracérébrale sont disponibles. La durée médiane de traitement du lorlatinib était de 33 mois et le crizotinib, 9,6 mois. Au bout de neuf ou dix mois, tu passes à autre chose, même si ce n'est pas nécessairement le lorlatinib puisque tu as deux autres options qui sont équipotentes grosso modo.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis revenu pendant que Caroline présentait le dossier.

Sylvie, puis ALK France.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Comme cela vient d'être dit, les auteurs ont effectué une comparaison indirecte pour fournir une mesure de l'efficacité relative du lorlatinib par rapport aux autres traitements anti-ALK, requise pour répondre aux exigences de la stratégie de remboursement et d'accès au marché du lorlatinib en tant que traitement de première intention.

Ils ont effectué une méta-analyse en réseau sur les traitements de première ligne du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules ALK +. En dehors de lorlatinib, ils ont retenu cinq traitements : le crizotinib, le ceritinib, l'alectinib, le brigatinib et l'ensartinib. Il y avait deux critères de jugement, la PFS et l'OS.

Ils ont commencé par une revue de la littérature. Ils avaient autorisé l'utilisation de données de cohorte s'ils n'avaient pas assez de mesures d'effets relatifs. Ils ont fait la méta-analyse en réseau uniquement sur dix essais randomisés qu'ils ont sélectionnés. Deux essais sur les dix n'étaient pas uniquement en première ligne et neuf des dix essais ont été conduits en ouvert.

Ils ont fait une mesure d'évaluation de la qualité de ces essais et en dehors de la nature ouverte des études et de l'absence d'aveugle, la plupart étaient de qualité correcte. En revanche, il y avait une certaine hétérogénéité des populations incluses. Je ne sais pas si elles sont pronostiques ou prédictives de la réponse, en termes d'âge notamment et de proportions de sujets qui ont des métastases cérébrales. Cela variait de 20 à 45 %.

Neuf des dix études avaient le délai de survie sans progression comme critère de jugement principal, mais n'a été mesurable dans les dix études, alors que la survie n'a été évaluée que dans sept essais, ainsi que la qualité de vie.

Pour la tolérance, c'est pareil, il y a un report d'incidence d'événements indésirables de grade 3-4 dans huit des dix essais.

Si on regarde le réseau, il est centré par le crizotinib qui apporte le plus d'informations et à chaque fois, les comparaisons sont portées sur un ou deux essais, ce qui aura des implications sur l'analyse. D'une part, on ne pourra pas vérifier une des hypothèses de la méta-analyse en réseau puisque toutes les boucles ne sont pas fermées. En plus, comme il n'y a qu'un ou deux essais par comparaison, c'est ce qui va justifier, à mon sens, le choix d'une méta-analyse à effet fixe, donc la non-prise en compte de l'hétérogénéité potentielle entre ces études. Ils ont argué sur le choix d'un modèle à effet fixe sur les résultats qu'ils ont trouvés, avec des intervalles de confiance plus étroits, ce qui me semble poser problème comme argument.

Ils ont fait des analyses de sensibilité en excluant les populations asiatiques, les malades qui avaient reçu un traitement antérieur et en ne retenant que les sous-groupes de malades avec métastases cérébrales.

J'ai oublié de dire que des cross-over avaient été réalisés dans quatre études et qui ont été prises en compte par des ajustements, mais ils sont mal décrits. Je ne peux donc pas dire si cela a été bien fait.

Globalement, en termes de résultats, ils sont en faveur du lorlatinib sur la PFS, sauf en comparaison à l'alectinib. En revanche, aucun bénéfice n'est observé sur la survie.

L'ensemble plaide globalement sur un niveau de preuve que je considère faible à modéré du fait de l'absence de vérification des hypothèses qui n'ont pas été évaluées, que ce soit l'absence de biais de publication, l'absence d'hétérogénéité de l'effet de traitement au sein des différents essais, l'absence de mesure de l'hypothèse de transitivité et de cohérence qui n'était pas possible du fait du réseau qui est relativement petit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. L'association ALK France.

M^{me} BARKA.- C'est la contribution de l'association ALK France Cancer Poumon, une association qui compte à ce jour 225 membres adhérents répartis sur tout le territoire. Ils ont organisé plusieurs échanges via des groupes de discussions Facebook et des rencontres entre patients lors d'ateliers proposés par l'association. Ces différentes rencontres leur ont permis d'identifier 150 membres porteurs de la mutation ALK+ sous différents traitements, dont une quarantaine traitée par LORVIQUA. Ils recensent un seul patient ayant LORVIQUA en première ligne dans le cadre de l'essai clinique.

En ce qui concerne l'impact de la maladie au quotidien, ils insistent fortement sur l'impact sur la vie professionnelle en indiquant que le diagnostic entraîne fréquemment un arrêt de la vie professionnelle à court terme, souvent un arrêt longue maladie qui débouche sur une mise en invalidité en catégorie 2. Dans certains cas, un impact financier est relevé. Certains patients sont dans l'obligation de continuer à travailler. Ils indiquent que les thérapies ciblées de dernières générations engendraient moins de fatigue. Il n'est pas rare de voir certains patients sous lorlatinib reprendre leur vie professionnelle. Dans tous les cas, si le travail peut être poursuivi, la plupart du temps, c'est avec un emploi du temps aménagé.

En ce qui concerne le fait que la maladie impacte l'entourage, ils relatent le fait que les conjoints sont souvent amenés à jouer le rôle d'aidant et à modifier également leur temps de travail pour accompagner des patients lors des consultations à l'hôpital et pour les soulager au niveau de l'accompagnement dans le cadre des gestes essentielles de la vie quotidienne.

Ils indiquent que les thérapies ciblées dans le cadre du cancer du poumon ALK leur paraissent efficaces très rapidement, dès les premières semaines, voire dès les premiers mois, et permettent de soulager les symptômes provoqués par les différentes tumeurs. Elles permettent de limiter les déplacements au sein des hôpitaux avec une prise quotidienne à domicile et limitent les effets secondaires par rapport aux thérapies traditionnelles, telle que la chimiothérapie.

Ils préconisent la continuité de la mise en place de l'accompagnement des infirmières de coordination, le suivi psychologique et diététique. Ils expriment un besoin de continuer les séances de kinésithérapie. Ils évoquent également les médecines complémentaires, comme l'acupuncture et l'ostéothérapie qui les aident à soulager leur douleur et les effets secondaires. Ils évoquent également le sport.

Ils indiquent qu'avec les thérapies ciblées de troisième génération, la fatigue est moins omniprésente, ce qui permet aux patients de mener une vie quasi normale. Cependant, il y a forcément des inquiétudes sur l'usage de ces traitements sur le long terme, comme des risques d'effet sur certains organes tels que le cœur, le foie, les reins, les risques cognitifs et une réduction des capacités cérébrales. Ce sont surtout des inquiétudes sur la durée d'efficacité du traitement et du développement des résistances.

Les principales attentes en ce qui concerne les nouvelles thérapeutiques sont :

- la prolongation de la durée de vie des patients ;
- l'allongement de l'efficacité des traitements réduisant la fréquence d'apparition des résistances ;
- éviter la progression cérébrale très fréquente chez les cancers du poumon ALK.

Si elle est présente, que la thérapie soit efficace pour traiter les métastases cérébrales sans avoir à recourir à la radiothérapie ou à la chirurgie.

L'expérience avec le médicament évalué, un membre de l'association a reçu LORVIQUA en première ligne dans le cadre d'un essai clinique. Les effets secondaires, ce sont des douleurs articulaires, des œdèmes, des problèmes liés à la sudation. Ils les expriment comme étant peu invalidant. Il fait beaucoup de sport. Il a repris son activité professionnelle à mi-temps d'abord, puis à temps plein depuis plus d'un an. Il dit avoir une bonne qualité de vie avec ce traitement qui est efficace depuis quatre ans et facile à suivre.

Une quarantaine d'autres membres de l'association ont reçu LORVIQUA dans leur parcours de soins après d'autres traitements telles que les chimiothérapies. Leurs témoignages mettent en avant une réduction importante des effets secondaires et de la fatigue liée au traitement pris auparavant pour traiter la pathologie. Cependant, ils indiquent que le lorlatinib amplifie tous les états émotionnels. Il peut rendre plus irritable et plus impatient, ce qui les met en difficulté dans le cadre de leur activité professionnelle. Il peut également avoir un effet sur le discours oral, qui devient moins fluide chez certaines personnes. Ils évoquent également des problèmes liés aux œdèmes des membres inférieurs, qui sont fréquents et difficiles à gérer l'été.

Le symptôme le plus important et le plus fréquent avec le lorlatinib est la hausse du taux de cholestérol, et pour certains, du taux de triglycérides. La plupart des patients sous lorlatinib doivent prendre des statines en plus pour contrôler ces taux.

Ils indiquent une facilité d'usage dans le traitement, avec une prise quotidienne à heures fixes sans contrainte liée à la prise de repas et la facilité de récupérer le traitement en officine. Cela leur permet de ne pas avoir à se rendre à l'hôpital régulièrement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Il y a quelques questions. Clémence Basse.

M^{me} le D^r BASSE.- C'était juste un commentaire. C'était pour dire que les patients ayant un cancer du poumon ALK, ce serait 3 % des patients qui ont un cancer du poumon. C'est vrai que les thérapies ciblées du crizotinib et du lorlatinib ont révolutionné la prise en charge. Cela reste une tumeur agressive et aussi agressive que les autres cancers du poumon. Malgré tout, chez ces patients, comme chez tous les patients qui ont un cancer du poumon au stade avancé, c'est le risque de développer des métastases cérébrales. Le lorlatinib, c'est une molécule qui semble intéressante parce qu'on a l'impression de prendre le contrôle de la survenue de métastases cérébrales, même si on a besoin d'avoir plus de recul sur la durée. Il semble bien contrôler la survie de ces métastases cérébrales qui est un vrai enjeu chez ces patients. Ce sont des patients qui survivent longtemps sous thérapie ciblée.

Comme l'a dit Serge, on a aujourd'hui plusieurs molécules anti-ALK. Savoir quelle est la première à prendre en premier, ce n'est pas facile de savoir la stratégie thérapeutique. Peut-être que l'on choisira en fonction de la tolérance. Comme cela a été noté par l'association de patients et par Serge, avec l'alectinib, il y a des crampes musculaires, une certaine fatigue. Avec le lorlatinib, il y a plus une sensibilité psychologique des patients qui ont tendance à être un peu dépressifs. Cela peut majorer leur dépression. Je pense qu'on s'adaptera plus sur la tolérance. C'est important d'avoir une molécule en plus pour ajuster lorsqu'un patient tolère mal une molécule, le contrôle intracérébral. C'est très important chez ces patientes qui vivent longtemps avec leur maladie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- J'avais une question et un commentaire sur le critère de jugement. J'ai déjà posé la question en off à Serge, il compléterait. On est sûr de la survie sans progression. Un vice-président avait fait passer un papier rappelant que ce type d'outcome avait été créé pour les phases 2. Je serai à l'aise dans ce dossier sur un accès précoce. Est-ce qu'on aura un jour les données sur le *varial survival* ou pas ? Comment juger de la substitution/surrogacy ? Merci.

M. le D^r KOUZAN.- On aura les données parce que l'étude est en cours et la survie est recueillie. Est-ce qu'il y aura une garantie qu'il n'y a pas de cross-over, la réponse est non puisque dès qu'il y a une métastase cérébrale, on sait qu'il y a deux autres molécules qui passent bien la barrière hémato-méningée. Aucun médecin ne fera de la médecine expérimentale. Il n'est pas impossible que la survie reste non significative. D'ailleurs, même pour les premiers traitements ciblés sur le GFR qui ont été approuvés en 2004 ou 2005, les données de survie ont toujours été malheureusement négatives du fait de cette problématique des cross-over. Je ne sais pas comment s'affranchir de ce handicap sur le plan méthodologique, mais je suis d'accord avec toi. Cela ne m'étonnerait pas qu'on nous dise qu'il n'y a pas de différentiel de survie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- On a eu un essai contrôlé et comparatif avec deux médicaments du même laboratoire. Je ne comprends pas pourquoi l'essai n'a pas été fait en aveugle alors qu'ils avaient toute la latitude pour faire en sorte que des galéniques soient identiques et de comparer les traitements. Autant quand c'est un autre laboratoire, c'est plus compliqué.

Quand c'est le même laboratoire, franchement, je ne comprends pas. Si on avait l'esprit un peu tordu, on pourrait dire : Avant, c'était en gélules, et maintenant, c'est en comprimés. Comme cela, on ne nous opposera pas le fait de ne pas l'avoir fait en aveugle.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est pertinent.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- De la même façon que les comparaisons indirectes auraient pu être réalisées sur les données individuelles puisqu'ils les ont, ce qui permettait de prendre en compte les biais de confusion.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a vérifié les autres produits qu'on avait évalués. Ils ont tous eu un SMR important et une ASMR IV. On proposait non pas un alignement parce que ce n'est pas vraiment un alignement, mais de l'évaluer de la même façon. On va voter. Il y avait pas de demande d'ISP, je ne pense pas.

M. le P^r LEGA.- Excuse-moi, Pierre. Le critère était la PFS déjà ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'était un des problèmes.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, un SMR important et une ASMR IV et 1 abstention pour l'ASMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut peut-être l'adopter sur table.

Une chef de projet, pour la HAS.- Si vous voulez l'adopter, on peut demander à la fin de l'avis que le laboratoire nous amène les données de survie globale attendue pour 2025 par l'ANM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Absolument.

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