



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 Réévaluation suite à résultats étude post-inscription : TAFINLAR - MEKINIST (dabrafénib (mésilate de) - tramétinib (dimethylsulfoxyde de)) (CT-19806) NOVARTIS PHARMA S.A.S.**

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** On passe au dossier suivant, TAFINLAR MEKINIST. On n'a pas de rapporteur externe.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Nous avons deux experts, Serge Kouzan pour la partie clinique et Clara Locher pour la comparaison indirecte qui est incluse dans le dossier.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Deux contributions d'association, association De l'Air ! et Patients en Réseau.

**M<sup>me</sup> LUZIO.-** Concernant les liens, Madame Mallat ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** C'est une demande de réévaluation à l'initiative de la Commission de Transparence exprimée dans son avis du 8 janvier 2020 concernant la spécialité MEKINIST, trametinib qui est un anti-MEK, et le TAFINLAR, dabrafenib qui est un anti-BRAF. Ces deux médicaments sont des comprimés oraux par voie orale.

Leur indication commune, c'est une association dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancées porteurs d'une mutation BRAF V600.

Le libellé de l'indication inclut toutes les lignes de traitement. Il n'y a pas de restriction sur ce libellé d'indications qui a été obtenu pour ces deux spécialités en 2017.

Le dossier a été vu en 2018 pour une demande d'inscription sur les deux listes avec ce libellé d'indications. À la base, l'étude pivot qui fondait cette AMM était une étude phase II non comparative qui a inclus trois cohortes :

- La cohorte A qui a essayé de voir l'intérêt de la monothérapie par le dabrafenib chez les patients atteints d'un cancer bronchique avec le BRAF V600.
- La cohorte B, c'était l'association des deux médicaments chez les patients atteints d'un cancer bronchique avancé en deuxième ligne.
- La cohorte C s'est intéressée aux patients en première ligne avec la même mutation.

Cela explique pourquoi l'AMM est large. Lors de l'évaluation de 2018, compte tenu de l'absence de données comparatives, la Commission avait refusé la prise en charge de ces deux médicaments pour cette indication large.

Ils sont revenus en 2020 avec un libellé d'indication plus restreint limité à la deuxième ligne en fournissant l'étude phase II qu'on avait déjà évaluée. Ils ont rajouté des données de comparaison indirecte versus les chimiothérapies et immunothérapies de l'époque utilisées en deuxième ligne.

La Commission, dans son avis du 8 janvier 2020, a considéré que le SMR était faible dans le

traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avec cette mutation BRAF en deuxième ligne de traitement. Elle a conditionné son avis par la mise en place d'un recueil de données observationnelles des patients traités par l'association TAFINLAR/MEKINIST pour le cancer bronchique avec la mutation BRAF V600 en vue d'une réévaluation dans un espace de temps de deux ans. Cela explique pourquoi, en 2022, vous revoyez le dossier.

Le dossier que l'on examine aujourd'hui contient cette étude post-inscription qui, dans la demande, n'était pas comparative. C'était une étude descriptive des patients traités par l'association. Ils l'ont fournie dans le dossier. Ils ont rajouté, dans ce nouveau dossier, les données de suivi de l'étude de la cohorte qui nous intéresse, la cohorte B, les données de suivi à cinq ans de cette cohorte, ainsi que les données d'une cohorte rétrospective menée par le groupe français de pneumo-cancérologie et des données de comparaison indirecte entre les données de la cohorte B versus les données d'une base de données américaine (Flatiron). Ce sont des données rétrospectives qui ont été collégées et analysées dans le cadre de l'analyse de la comparaison indirecte.

La demande du laboratoire pour cette réévaluation, c'est de passer à un SMR important, une ASMR IV et ils ne demandent pas d'ISP.

La cohorte B qui a fondé l'AMM et la place qu'on a attribuée en deuxième ligne, c'est une cohorte de patients en deuxième ligne dont l'analyse a porté sur 57 patients. Après un suivi de 11,6 mois, le taux de réponse global, qui était le critère principal de cette étude non-comparative, était de 63,2 %. 35 patients sur 57 ont répondu avec une majorité, 34 sur 36, de réponses partielles. La médiane de survie globale et la médiane de survie sans progression ont été respectivement 18,2 mois et 10,2 mois.

Quand on regarde les données de suivi qu'ils ont fournies, le suivi à cinq ans, 86 % des patients (soit 49) de la cohorte B étaient décédés à cette date d'analyse. La médiane de survie globale était de 18,2 mois. C'est le même chiffre que l'analyse principale de cette cohorte. Le taux de survie globale était de 66 % à 12 mois et de 19 % à cinq ans. La médiane de survie sans progression était de 10,2 mois.

Voilà pour l'analyse des données de suivi. Serge Kouzan a fait une analyse fine des données rétrospectives qu'ils ont présentées. Je laisserai par la suite Clara Locher donner son avis sur la comparaison indirecte.

**M. le Dr KOUZAN.** - Bachir a dit 80 % de ce que je voulais dire. Je voulais rappeler que la mutation BRAF entraîne une activation de voies en aval avec des oncogènes qui s'appelle MEK et ERK. La mutation qui est sensible à l'inhibition, c'est 50 % des cas. C'est une mutation V600E. C'est un cancer rare. On le trouve maintenant parce qu'on le cherche, mais pas encore en première ligne compte tenu de la rareté. C'est un cancer qui ne se caractérise ni par un meilleur, ni un plus mauvais pronostic, ni par des localisations métastatiques particulières. Ces données sont en partie liées au faible nombre de patients et au fait que les publications sont contradictoires.

C'est un cancer, le BRAF V600 muté V600E, sensible à l'immunothérapie parce que

classiquement, on dit que toutes les mutations ciblées dans le poumon ne sont pas sensibles à l'immunothérapie. Il y a au moins deux exceptions, c'est le KRAS et le BRAF. L'immunothérapie fait partie des recommandations de première ligne. Une autre particularité de ce traitement, c'est que si l'on ne bloque que BRAF, il y a un by-pass. Il y a une activation de RAS avec émergence de cancers cutanés. C'est pour cela que l'on adjoint le tramétinib qui est un inhibiteur de MEK. C'est pour cela qu'il y a cette double thérapie. C'est pour éviter le court-circuit avec émergence de cancers cutanés.

C'est une molécule surtout pour le mélanome. Le dossier initial 2018, c'est l'habituelle courbe mono-bras que l'on voit dans tous les essais de traitement ciblé pulmonaire actuel. Il y avait eu un petit complément fin 2019, donc le SMR était faible et l'ASMR V.

Le taux de réponse était correct. 63 %, c'est un taux de réponse en ligne avec le taux de réponse de toutes les autres thérapeutiques ciblées. Il y avait des comparaisons indirectes et des cohortes rétrospectives. Il est intéressant de voir que dans une cohorte rétrospective, le pronostic dépendait de l'antériorité du diagnostic. Si le BRAF avait été diagnostiqué dans les trois mois, la médiane de survie était de 14 mois. Par contre, s'il était diagnostiqué plus de trois mois avant la mise en route de ce traitement, la médiane de survie était de 52 mois, ce qui montre qu'il y a une population hétérogène et des patients plus indolents.

Les nouvelles données de l'industriel. Premièrement, il amène le résultat à cinq ans de la cohorte B, qui est la deuxième ligne. Sur le Kaplan-Meier, on voit une courbe. Les deux autres, c'est l'intervalle de confiance. C'est sur 57 patients. Le taux de réponse initiale était de 63 %, dont 5 % de réponses complètes. À cinq ans, le taux de survie est à 19 %. On voit une décroissance régulière de la survie. C'est le premier type de nouvelles données.

Le deuxième type de nouvelles données, ce sont des comparaisons. Ils ont comparé la cohorte B de 57 patients avec une base de données américaine électronique dans laquelle il y a deux millions de sujets. Ils ont pris les patients mutés BRAF qui avaient eu un traitement deuxième ligne. Ils ont extrait 54 sur 61 000 candidats potentiels. Sur la diapositive, la courbe rouge, c'est le traitement qu'on considère actuellement. La courbe bleue, c'est le contrôle dans l'étude Flatiron. À gauche, survie globale et à droite, PFS. C'est un petit peu mieux, mais ce n'est pas significatif. Il faut souligner qu'ils ont pris le nivolumab comme comparateur en deuxième ligne, une immunothérapie maintenant obsolète et qui n'est pas la plus puissante dans l'arsenal que l'on a actuellement.

Le troisième type de données, c'est une étude rétrospective française GFPC qui avait eu de la chimiothérapie en première ligne. On a une médiane de survie à 25 mois.

Une étude post-inscription, BLADE, réalisée également en France par l'intergroupe de Cancérologie thoracique (IFCT). C'étaient des BRAF diagnostiquées il y a entre quatre et six ans. Les données ont été collectées l'année dernière. Il y a 119 patients en deuxième ligne, 44 en première ligne. La démographie de cette mutation était standard. Le traitement initial, c'était surtout de la chimiothérapie. C'est expliqué par « l'ancienneté » du diagnostic du BRAF 2016. Le taux de réponse en deuxième ligne était à 73 % et en première ligne à 83 %. C'est un taux de réponse tout à fait correct pour une thérapeutique ciblée. La durée de la réponse en deuxième ligne était de huit mois et en première ligne de 13 mois. La médiane de survie était de 19 mois en deuxième ligne et de 24 mois en première ligne. Cela est vrai pour beaucoup

de thérapeutiques ciblées, en première ligne, c'est un peu plus efficient qu'en deuxième ligne. Les taux de survie à 12, 18 à 24 mois sont en ligne avec ce que fait un cancer du poumon standard. Les traitements ultérieurs, c'était surtout de la chimiothérapie. C'est une prise en charge « datée ».

La tolérance est moyenne, c'est-à-dire qu'il y a un certain nombre d'effets secondaires (fièvre, nausée, etc.). 20 % des patients sont obligés d'arrêter le traitement et 30 % chez qui on baisse les doses. Il y a quelques nouveaux organes cibles en termes de tolérance : le poumon, la neuropathie périphérique. C'est une tolérance moyenne qui, compte tenu du contexte, n'est pas un obstacle à sa prescription, même s'il y a un certain nombre d'arrêts ou de baisses de traitement.

En conclusion, qu'est-ce qu'ils apportent de nouveau ? :

- Les données à cinq ans de l'essai princeps, on a une survie de 19 %. Actuellement, la base de données INCA sur les cancers du poumon 2015, la survie à cinq ans dans le cancer du poumon, c'est 20 %, donc ce n'est pas différent.
- Les comparaisons indirectes, c'est avec une option obsolète et de toute façon, ils ont un HR qui n'est pas significatif.
- Et l'étude post-inscription rétrospective et non-prospective, les modalités de prise en charge ont un peu daté et la proportion de patients indolents est inconnue.

De mon point de vue, les données fournies ne changent rien, ni dans un sens, ni dans l'autre. C'est une thérapeutique ciblée qui a un taux de réponse initial correct. Il ne semble pas que cela impacte la survie à cinq ans, mais c'est peut-être beaucoup demandé. En guidelines, actuellement, elle est préconisée en deuxième ligne après chimiothérapie plus ou moins immunothérapie. Dans les guidelines, l'encouragement, c'est de l'inclure dans les essais thérapeutiques.

Pour moi, cette demande et ce qui a été amené à cette demande ne changent rien à la valorisation qu'on avait faite fin 2019, début 2020.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.** - Merci Serge. Clara.

**M<sup>me</sup> DR LOCHER** - Très rapidement parce que tout a été dit.

Sur la comparaison indirecte, le premier point, c'est que cela ne faisait pas partie de la stratégie de développement. Ils l'ont ajouté en cours. On n'est pas dans une démarche prospective de comparaison externe. Il n'y avait pas d'enregistrement du protocole *a priori*, même s'ils ont un protocole.

Ils se comparent à une base de données rétrospective, avec toutes les limites que cela amène compte tenu du risque de données manquantes et la qualité des données qui est moins bonne que dans le cadre d'une base de données prospective. C'est le deuxième point négatif.

Un point positif, c'est la période d'inclusion qui est entre 2010 et 2011, donc elle reste relativement concomitante temps de l'essai auquel ils vont comparer les données. J'imagine qu'ils ont sélectionné cette base de données « uniquement » parce qu'elle contient des données relatives à la mutation BRAF. Cette recherche de mutation n'a pas été faite sur la

totalité des patients. Forcément, il y a une très grosse sélection des patients sur l'absence de données sur la mutation.

Sur les critères d'inclusion, ils ont essayé de respecter les critères d'inclusion de la cohorte B de l'essai clinique qui a été présenté. Deux points importants. Il fallait que les patients soient mutés, donc diagnostiqués pour cette mutation. Il fallait également des données disponibles sur la progression. *A priori*, on perd également des patients sur le risque d'absence de données de progression.

Sur les critères de jugement qu'ils ont utilisés, il y a la survie globale et la survie sans progression. Le problème, c'est qu'on a une différence importante dans la façon de coder la progression quand on est dans un essai clinique ou dans le cadre d'une base de données rétrospective. Il est peu probable que l'on définisse, de façon aussi standardisée, la progression dans ces bases de données rétrospectives, donc grosse vigilance sur l'interprétation des résultats de la survie sans progression.

Sur la gestion des données manquantes, visiblement, ils n'avaient pas les scores ECOG et ils les ont tous imputés à ECOG 1. *A priori*, ceux qui tiennent la base de données leur ont dit que c'était comme cela. Il est marqué : « *Les vérifications menées par les équipes de la base de données ont démontré que les patients ayant un carcinome bronchique non à petites cellules avancées avec un score ECOG manquant avaient en général des caractéristiques similaires à celles des patients ayant un ECOG 1* », mais on n'a aucune information sur combien de données manquantes et quelles ont été ces fameuses vérifications. Le problème, c'est que cela fait partie des co-variables pour lesquelles ils ont ajusté le score de propension.

Autre limite à cette comparaison indirecte, c'est le fait que très peu de co-variables sont intégrées au score de propension. Il y a uniquement l'âge, le genre, le score ECOG, le statut tabagique et l'origine ethnique. On n'a pas de démarche de recherche d'autres co-variables d'intérêt pour ajuster les deux populations.

Les méthodes d'ajustement, c'est une méthode d'ajustement par score de propension basée sur la méthode des *odds*, donc rien à dire de particulier dessus.

Une grosse limite sur les effectifs parce que sur la base de données initiale, dans la cohorte B, on avait uniquement 57 patients, et pour la cohorte en vie réelle, on passe de 61 000 patients qui ont un cancer bronchique pour en trouver uniquement 42 qui répondent à nos critères d'inclusion. Il y a une très grosse sélection.

Sur les résultats, comme cela a déjà été dit, le hazard ratio sur la survie est à 0,82 %. Pour eux, dans la NIT, cela suffit à dire qu'il y a une réduction du risque de décès. Compte tenu des effectifs, non, on ne peut pas avancer qu'il y a une réduction du risque de survenue des décès puisqu'on a un intervalle de confiance qui va de 0,5 à 1,3. Donc pas de différence par rapport à des patients quasiment tous traités par le nivolumab seul qui n'est pas un comparateur adapté dans la stratégie actuelle.

Sur la survie, sans progression, même résultat. Je ne commente pas parce que j'ai dit qu'il y avait un très gros point de vigilance sur l'interprétation que l'on peut en faire, compte tenu du fait que c'est une base de données rétrospective.

Au final, je ne pense pas que ces résultats soient suffisamment robustes pour modifier ou pour justifier d'une modification des conditions d'inscription votées précédemment.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.**- Merci. Qui présente les contributions ?

**M. le D<sup>r</sup> THIERRY.**- Il y en a deux.

Je commence par l'association De l'Air, une association agréée. C'est assez succinct. Je ne reviens pas sur le fardeau de la maladie. Le verbatim : ce sont les thérapeutiques actuelles, la chimiothérapie et immunothérapie sont inadéquates parce que ce sont des patients âgés et fragiles avec présence de toxicité accrue de la chimiothérapie. L'immunothérapie est peu ou pas efficace dans ce type de tumeur pour un grand nombre de mutations oncogéniques. Il cite l'association comme ayant une bonne tolérance globale, avec une modulation possible des doses pour limiter les effets secondaires qui sont assez banals. Cette association est actuellement disponible en deuxième ligne thérapeutique et c'est une excellente chose.

La deuxième contribution, c'est l'association non agréée Patients en Réseau. On l'a déjà vu à plusieurs reprises. Elle touche beaucoup de monde sur les réseaux sociaux. Ils font référence à une étude européenne qui s'appelle LuCE et une étude qualité de vie au niveau européen avec l'inclusion de français avec 800 personnes qui participent à l'enquête, dont 515 atteintes d'un cancer du poumon, avec une grande majorité de femmes dans la tranche d'âge 54-64 ans.

En ce qui concerne le médicament étudié, ils font pas mal de références à l'étude en cours et au passé de l'évaluation du médicament. Le plus important, c'est qu'ils font référence aux guidelines de l'ESMO, du NCCN et au référentiel AURA Auvergne Rhône-Alpes, qui recommandent l'association dabrafenib/trametinib. Les Canadiens sont cités également. Ils rajoutent que le vemurafénib peut être envisagé si le dabrafenib est mal toléré (référentiel AURA/ARISTOT 2022).

Ils terminent en disant que ces patients n'ont accès à aucune thérapie ciblée en dehors d'hypothétiques inclusions dans un essai clinique et que les mauvais scores ECOG ne peuvent être inclus.

La tolérance est qualifiée comme bonne, avec une facilité et une simplicité de schéma thérapeutique et une disponibilité en pharmacie qui est un facteur facilitant la vie des patients. Il n'y a pas eu de questionnaire sur l'étude en cours en France. Ils citent l'importance de l'observance avec l'heure imposée de la prise en dehors des repas liée à l'instabilité chimique du médicament.

Pour finir, les médicaments étudiés répondent aux besoins et aux attentes des patients, puisque c'est une solution supplémentaire et spécifique aux mutés BRAF V600.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci Jean-Pierre. Albert avait une question.

**M. le Dr TRINH-DUC.**- J'ai trois questions pour des personnes différentes.

La première est pour Sophie. Par rapport à la doctrine, on en a parlé hier, quand on parle d'un SMR conditionnel, est-ce que cela veut dire que les données attendues au bout d'un temps

déterminé – en l’occurrence, deux ans – doivent être de meilleure qualité pour confirmer la position ? Parce que ce n’est pas écrit comme cela. Il est marqué : « *La Commission conditionne le maintien du SMR à la mise en place d’un recueil de données observationnelles des patients traités par l’association dans cette indication-là* ». J’imagine que c’est parce qu’on a considéré que les données étaient de faible niveau de preuve la première fois et qu’on attend, de cette cohorte, d’avoir des réponses plus consolidées. S’il n’y en a pas, par définition, est-ce que cela remet en cause le SMR ?

Ma deuxième question est vers l’Assurance maladie. Dans son rapport, Serge dit : « *Quid du remboursement en sus ?* ». Je me suis rendu compte en regardant le dossier que cela ne faisait pas l’objet d’un remboursement en sus puisque ce n’est pas un médicament hospitalier, c’est un médicament ambulatoire en comprimé. Il est dans une catégorie dite médicaments coûteux pour maladies graves. Donc à ce jour, il est remboursé à 100 % alors que la première fois, le SMR avait été considéré comme faible. Dans ce cas-là, cela aurait été un médicament injectable et il n’apparaissait pas sur la liste en sus. Si les pneumologues instaurent ce médicament à l’hôpital, il sera pris en charge sur le compte de l’hôpital, sachant que cela vaut 5 000 euros par mois. S’il le délivre à la pharmacie, le médicament sera pris à charge à 100 %. Je ne comprends pas très bien et je pose la question à l’Assurance maladie et peut-être à la DGOS qui vient de rentrer. Quel est l’intérêt de faire ce travail d’évaluation de la qualité de l’effet si dans certaines indications, en particulier quand le traitement est donné de manière ambulatoire en forme de comprimés, il est pris en charge à 100 % ? Je ne comprends pas.

**M<sup>me</sup> SCHWAGER, pour la CNAMTS.-** J’espère que je vais pouvoir répondre à la question, surtout que j’avoue que je travaillais sur autre chose en parallèle. On a de plus en plus de médicaments anticancéreux pris par voie orale et pris en charge à 100 % en ville. C’est effectivement une différence avec l’injectable où on a les problèmes de la liste en sus. C’est là que je fais le transfert à la DGOS qui vient de rentrer.

**M. HARTMANN, pour la DGOS.-** J’ai bien compris la question, c’est la problématique des comprimés pris en charge en ville mais pas à l’hôpital. Dans les critères d’inscription sur la liste en sus, on a une condition qui est que l’utilisation du produit doit se faire majoritairement au cours d’une hospitalisation. C’est souvent sur la base de ce critère que l’on est amené à refuser des inscriptions.

**M. le Dr TRINH-DUC.-** Tout à fait. Mais dans les critères pour la liste en sus, il faut qu’il y ait un service médical rendu important. En l’occurrence, le service médical rendu avait été décidé comme faible. Or, parce qu’il est par voie orale, il est considéré dans une autre catégorie complètement différente, qui est le médicament coûteux. La collectivité locale le prend en charge à 100 %. Je ne comprends pas. Parfois, on a des médicaments intraveineux qui ont des SMR modérés qui ne seront pas pris en charge par la collectivité nationale. Or là, il était faible, conditionnel et malgré tout, depuis deux ans, ce médicament est remboursé à 100 % par l’Assurance maladie. Cherchez l’erreur.

**M. HARTMANN, pour la DGOS.-** Ce sont les problématiques de fixation de taux de remboursement.

**M<sup>me</sup> SCHWAGER, pour la CNAMTS.-** Ce sont les textes réglementés.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ, pour la HAS.-** Ce sont les ALD.

**M<sup>me</sup> SCHWAGER, pour la CNAMTS.-** Et les ALD qui permettent une prise en charge.

**M. HARTMANN, pour la DGOS.-** Je ne crois pas que l'on va régler ce problème des listes aujourd'hui.

**M<sup>me</sup> SCHWAGER, pour la CNAMTS.-** On n'y arrivera pas cet après-midi.

**M<sup>me</sup> KELLEY.-** En tout cas, par rapport au SMR conditionnel, la doctrine précise les cas où vous pouvez le donner et précise aussi que le maintien du SMR suffisant à l'issue de la réévaluation ne pourra alors être envisagé que si les résultats lèvent les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale. À vous de voir si la demande était de nature à lever les incertitudes. C'est peut-être là où on peut se questionner.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Et ta troisième question ?

**M. le Dr TRINH-DUC.-** C'est bon. J'ai suffisamment pris la parole, je m'abstiens pour les autres.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ, pour la HAS.-** Je suis d'accord, je rejoins complètement ta question. On peut se poser légitimement la question de savoir si la demande de la Commission était de nature à résoudre nos incertitudes à l'époque. C'est de notre faute. On n'a pas demandé des données comparatives.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** On a mis un SMR conditionnel pour essayer et on a des données qui nous disent que cela fait pareil que ce qu'on avait vu la première fois, mais on n'avait pas demandé d'étude comparative. Par conséquent, on est dans la situation où, sans aucune robustesse, on a un médicament qui fait pareil que ce qu'il faisait quand on l'a vu pour la première fois.

**M. le Dr TRINH-DUC.-** Je suis d'accord, Michel, mais cela veut dire qu'on va continuer à dire que c'est un SMR conditionnel puisque les résultats sont les mêmes qu'il y a deux ans. Il y a deux ans, vous dites le SMR est faible et conditionné par d'autres informations. Les informations apportées n'apportent rien de plus. Comme le disait Sophie, cela remet en cause le SMR qui avait été donné.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** La question que l'on va vous poser est de savoir si vous considérez que l'on met un SMR non conditionnel faible et que l'on continue sur l'évaluation que l'on avait faite, ou si vous considérez, avec les données arrivées aujourd'hui, que vous faites un SMR insuffisant. Nous avons considéré, en discutant hier, qu'on restait sur ce que proposait Serge, c'est-à-dire faible et ASMR V. Maintenant, il est tout à fait possible de considérer que les données ne permettent pas d'affirmer avec certitude que ce médicament apporte un élément supplémentaire que nous avions en présomption puisqu'on avait mis un conditionnel. Par conséquent, on peut considérer que c'est un SMR insuffisant. Ceci étant, combien de patients ont été mis dans les études de rétrospective ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** 119.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** En combien de temps ? En deux ans ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Entre 2016 et 2019, recueil des données en 2021, donc c'est sur trois ans. C'est une mutation très rare. Il y a 40 000 cancers du poumon par an. C'est une mutation très rare. Je n'en ai pas vu. Je considère que l'industriel a été compliant à ce qu'on lui a demandé. Il faut savoir que quand on demande un recueil de données post-inscription, on n'aura pas de données d'efficacité comparative. On s'attend à avoir de la tolérance, combien de temps ils l'ont pris, etc. Il est compliant. Cela ne fait pas monter le niveau de preuve. Cela ne le baisse pas non plus. Pour moi, c'est une thérapeutique ciblée. Quand vous avez 60 ou 80 % de réponses, dont 5 % de réponses complètes, même si cela ne dure que 12 ou 18 mois, c'est toujours bon à prendre. Malheureusement, le cancer du poumon, c'est un très mauvais cancer.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Excusez-moi, mais on revient à ce que je disais hier. On a une étude non-comparative dans laquelle on n'a pas la certitude qu'il y a une efficacité. Si on applique nos règles telles qu'on les avait proposées antérieurement, on ne devrait pas prendre ce médicament. On l'a déjà pris, on a demandé une étude post-inscription et on a l'étude post-inscription. La question est de savoir si on reste logique avec nous-mêmes dans ce qu'on avait fait il y a deux ans, ou si on est logique avec nous-mêmes dans ce que l'on essaie de préconiser. Je vous propose de voter maintien ou pas maintien.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Des thérapeutiques ciblées dans le poumon, on en a vu une dizaine ou une quinzaine. Il y a des thérapeutiques ciblées pour lesquelles il y a une AMM conditionnelle et l'industriel arrive deux ou trois ans après avec un traitement comparateur. D'ailleurs, on va le voir, c'est le dossier suivant. Il y a des situations où la fréquence est tellement faible que l'industriel ne va plus investir dans le recueil de données. Il ne va plus bâtir pour avoir d'autres indications. En l'occurrence, c'est surtout pour le mélanome. Je suppose qu'ils sont en train d'élaborer des inhibiteurs de deuxième génération.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Merci Serge. Tous les arguments ont été entendus. Donc maintien ou pas maintien.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO.-** 16 voix pour le maintien et 6 voix contre le maintien.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Nous sommes restés cohérents avec les décisions précédentes. Cela pourra changer après.

**M<sup>me</sup> KELLEY.-** Pour vérifier, on lève la conditionnalité ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Oui.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** On peut considérer qu'il est adopté sur table ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Oui.