



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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. TABRECTA 150 - 200 mg (capmatinib) (CT-19918) Examen Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On passe à TABRECTA avec le chef de projet, Sylvie Chevret, Serge Kouzan et une association De l'air !

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

M. COCHAT, Président.- Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez à présent examiner dans le droit commun la demande d'inscription de la spécialité TABRECTA, c'est du capmatinib en comprimé de 50 ou 200 milligrammes, pour lequel le laboratoire demande une inscription en ville et à l'hôpital dans une indication chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé, avec la mutation MET exon 14, mutation qui se retrouve chez environ 3 % des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, et en deuxième ligne et plus, c'est-à-dire après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de sels de platine.

Cette AMM centralisée a été obtenue le 20 juin 2022 sans conditionnalité. Vous avez déjà examiné en juillet 2022 ce produit dans le cadre de l'accès précoce qui a conduit à un refus de l'AP.

En deuxième ligne, un bref rappel. Pour les patients qui ont reçu en première ligne une immunothérapie, ils recevront une chimiothérapie à base de sels de platine. Pour ceux ayant reçu en première ligne une immunothérapie en association à une chimiothérapie, les patients recevront une mono-chimiothérapie, comme le docitaxel, ou le pemetrexed. Pour les patients qui ont reçu précédemment en première ligne un doublet de chimiothérapies sans association à une immunothérapie, les patients recevront une immunothérapie type OPDIVO, TECENTRIQ ou KEYTRUDA.

En deuxième ligne, les recommandations américaines NCCN de 2022 préconisent le capmatinib ou le tepotinib comme traitement à privilégier. Le crizotinib est considéré comme une option dans certaines circonstances.

Il faut savoir que le tepotinib, qui a pour nom de spécialité TEPMETKO, n'a pas été déposé dans le cadre du droit commun ni dans l'AP. Ce dossier n'a jamais été examiné par la CT. Le crizotinib qui lui, est un inhibiteur multi-kinases, donc non spécifique du MET est, selon le site de l'ANSM à ce jour, disponible dans le cadre de prescriptions compassionnelles dans cette indication.

Les recommandations AURA de 2022 précisent que les patients concernés par cette mutation doivent être orientés vers un essai clinique ou vers le capmatinib à titre optionnel.

Concernant les données, elles reposent essentiellement sur l'étude de phase II Geometry Mono-1, déjà examinée dans le cadre de l'accès précoce. C'est une étude multi-

cohortes qui a été constituée de patients avec des mutations MET exon 14 et/ou des amplifications du gène MET, naïfs de traitement ou prétraités.

Les cohortes intéressantes pour cette demande de remboursement étaient la cohorte 4, puisque c'était la principale cohorte de patients avec la mutation MET et préalablement traités prévue au protocole avec 69 patients, et la cohorte 6 qui était une cohorte dite d'expansion avec 31 patients ajoutés par amendement à la demande de la FDA. Ces patients pouvaient avoir l'amplification du gène MET, mais ont été exclus de l'analyse. Il s'agissait de trois patients sur les 31. Les autres avaient la mutation MET. Cette cohorte n'a pas fait l'objet d'hypothèses statistiques préspecifiées.

A la date des analyses principales pour ces deux cohortes, la 4 et la 6, il a été observé pour le critère principal qui était le taux de réponse objective, un taux de 40,6 % pour la cohorte 4 et de 44,1 % pour la cohorte 6 d'expansion. La durée médiane de réponse a été de 9,7 mois dans la cohorte 4 et de 6,9 mois dans la cohorte 6. La médiane de survie sans progression a été de 5,4 mois dans la cohorte 4 et de 6,6 mois dans la cohorte 7. La survie globale était de 13,5 mois dans la cohorte 4 et non atteinte dans la cohorte 6.

Avec ce nouveau dossier, dans le droit commun, nous avons des données actualisées avec un nouveau *cut off* au 31 août 2021, qui ont été transmises. Les résultats sont similaires. Le taux de réponse objectif est de 40,6 % pour la cohorte 4 et de 51,6 % pour la cohorte 6.

En termes de tolérance, il est rapporté un pourcentage de patients avec un effet indésirable de grade 3-4 de 70,2 %. Les patients qui avaient un effet indésirable grave ont été de 53,1 %. Les patients ayant un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été de 17,4 %.

De nouvelles données qui ont été fournies par rapport au dossier d'accès précoce, avec une comparaison indirecte. Il s'agissait d'une comparaison faite avec les deux cohortes de patients de géométrie Mono-1 que l'on a vues précédemment, et qui ont été comparées à des données exprès d'une base américaine, et dont ils ont extrait 23 patients pour faire ce groupe de contrôle externe. Ces cohortes ont été comparées avec une méthode de score de propension. Je laisserai nos experts vous en parler plus en détail, mais elle comporte de nombreuses limites méthodologiques qui en limitent l'interprétation des résultats.

On a ensuite une étude rétrospective capmATU qui a été réalisée par l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique, l'IFSTC, qui a été réalisée à partir des données d'ATU nominative. Toutes les données d'ATU nominative ont été recueillies entre le 1^{er} juin 2019 et le 31 août 2021. Cela permet essentiellement de décrire 146 patients sur les 209 sélectionnés et qui retrouve les caractéristiques observées dans l'étude de phase II, c'est-à-dire avec une forte proportion de femmes d'environ 40 %, un âge médian élevé de l'ordre de 70 ans, 40 % avaient des antécédents tabagiques et 30 % des métastases cérébrales. Je laisserai également nos experts internes vous en parler plus en détail, si besoin.

A noter enfin, qu'une étude de phase III était prévue dans le plan de développement pour ce produit, mais qu'un changement est survenu puisque le laboratoire nous a informés en septembre de l'arrêt de l'inclusion de cette étude de phase III. C'était une étude contrôlée en ouvert capmatinib versus le docetaxel chez les patients atteints d'un CBNPC muté MET exon

14, ayant progressé après une ou plusieurs lignes de traitement systémique antérieur. Ils nous ont informés qu'il n'y avait que 22 patients randomisés en septembre 2022, alors que cette étude prévoyait d'inclure 90 patients.

Nous avons un taux de réponse global, qui était le critère de jugement principal dans l'étude de phase II, avec un taux de 40 à 50 %, en fonction des dates d'analyse et des cohortes, un niveau de preuve de démonstration faite, au regard du *design* de l'étude non comparative des résultats qui permettent une évaluation de l'effet absolu TABRECTA, mais qui n'apportent pas d'information par rapport aux alternatives disponibles.

Les données restent limitées sur la valeur pronostic et prédictive de cette mutation MET exon 14. On a une proportion de patients de 70 % avec des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 et de 53,1 % avec des effets indésirables graves.

On note que l'on n'aura jamais de données comparatives pour ce produit, puisque l'étude de phase III prévue au plan de développement dans cette indication versus la chimiothérapie a été interrompue en septembre 2022.

Pour ce produit, le Docteur Serge Kouzan a été sollicité, ainsi que le professeur Sylvie Chevret. Nous avons une contribution, comme l'a dit le Président, de l'Association De l'air !

M. COCHAT, Président.- Merci. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Ce sont deux courtes diapositives sur la biologie. Le récepteur MET, le ligand, c'est un facteur de croissance hépatocytaire qui joue un rôle dans le développement embryonnaire, la cicatrisation des plaies. La mutation se passe au niveau du site d'excision de l'exon 14, c'est en bas, le petit point rouge. On n'arrive pas à exciser le segment intermédiaire entre l'exon 13 et l'exon 14, qui fait que tout l'exon 14 part lors de la mutation.

Sur la suivante, la différence, c'est que l'exon 14, qui est le site qui permet la dégradation de ce récepteur, n'existe plus, donc il y a une accumulation de ce facteur. C'est ce qui explique la dépendance cellulaire de type addictif.

Sur la suivante, il y a d'un côté des différences qualitatives, c'est-à-dire la perte de l'exon, mais il y a aussi des situations d'amplification. Cela s'est révélé être un cul-de-sac, y compris pour le capmatinib. Cela explique qu'une partie des cohortes qui étaient lancées un peu tous azimuts ont été interrompues. Le médicament n'a été testé que pour la mutation perte exon 14.

Sur la suivante, c'est une fréquence qu'on dit faible, mais on va revoir cela avec les données de recrutement dans la cohorte française. Ce n'est pas si faible que cela en termes de fréquence. En ce qui concerne des particularités cliniques, à part le fait qu'il peut y avoir d'autres histologies que les adénocarcinomes, il y a une dépendance du tabac de grosso modo 40 à 50 %, ce qui entraîne aussi une sensibilité à l'immunothérapie qui n'est pas totale, mais qui est proche de celle des mutations KRAS. On avait vu un traitement ciblé KRAS s'il n'y a pas si longtemps que cela.

En ce qui concerne l'influence pronostic de la mutation sur l'histoire clinique, pour le moment, on ne sait pas. En ce qui concerne la recherche de cette mutation, pour le moment, elle n'est pas standard en première ligne, par contre, elle est standard en deuxième ligne.

Il y a d'autres inhibiteurs, le chef de projet parlait du crizotinib. Il a une efficacité qui est non nulle. Il n'y a pas d'AMM, on peut l'utiliser. Il y a un autre inhibiteur spécifique qui a eu une AMM en début de cette année, dont on n'a pas entendu parler en ce qui concerne la demande de remboursement.

Là, c'est juste une diapositive pour dire qu'en ce qui concerne le traitement de deuxième troisième ligne, la survie globale tourne autour de neuf ou dix mois, avec un taux de survie à un an aux alentours de 30 à 35 %, avec une PFS autour de trois à cinq mois, grosso modo.

On a déjà vu le dossier capmatinib lors de la demande d'accès précoce qui avait été rejetée. C'est un des nombreux dossiers qu'on a vus de ces traitements ciblés sur des mutations moins fréquentes qu'EGFR, ALK, avec des essais de phase II, mono-bras, ouverts, sans comparaison. C'est l'essai Geometry Mono-1, plusieurs cohortes qui ciblaient des choses à droite à gauche et pour lesquelles la cohorte d'intérêt est celle qui s'appelle la 4, suivie par la 6.

L'AMM a été obtenue en avril pour la deuxième ligne, et ce qui est très étonnant, c'est que c'est une AMM conditionnelle qui est tout à fait hors norme par rapport aux autres TKIs dans ce cas de figure, qui ont tous eu une AMM conditionnelle. Je ne sais pas pourquoi il y a une AMM non conditionnelle, parce que la force ou plutôt la faiblesse du dossier était identique à tous les autres dossiers.

Comme le disait le chef de projet, une phase III avait été initiée, mais elle a été arrêtée assez précocement versus docetaxel, qui est une deuxième ligne standard. Malheureusement, on n'aura jamais de données comparatives compte tenu de la faiblesse du nombre de patients qui ont été inclus.

Le dossier actuel, que l'on revoit pour le droit commun, outre l'étude de phase I, II que l'on avait vue pour l'accès précoce, il y a une comparaison indirecte. Je vais y revenir, et je pense que Sylvie va y revenir encore plus. Il y a aussi de manière très intéressante, des données de suivi des patients d'une cohorte ATU. 150 patients à peu près ont été inclus dans le dossier.

On avait déjà vu cette première étude de phase I, II, une centaine de patients. Il n'y avait pas de métastases cérébrales actives parce que la pénétration cérébrale est assez faible. On ne pouvait pas traiter auparavant par crizotinib. Globalement, la typologie des patients est tout à fait ce qu'on connaît pour les réarrangements METex14, c'est-à-dire une prédominance féminine modeste, des fumeurs non-fumeurs, 50 - 60 %, un âge plutôt à 70 ans, des stades IV, et un certain nombre de traitements préalables, dont 32 % d'immunothérapie.

Ce qui était notable dans cette cohorte de l'essai princeps, c'est qu'il y avait des histoires carcinologiques anciennes qui pouvaient être prolongées. On le voit sur la diapositive suivante. Là, vous voyez le délai entre le diagnostic initial et le traitement expérimental, en abscisse, c'est en mois. Vous avez des gens qui avaient des histoires, qui traînaient depuis

deux, trois, quatre, voire dix ans. Il y avait dans cette cohorte un chaland de patients « indolents », non négligeable.

Sur la suivante, on peut juste se focaliser sur le taux de réponse qui est aux alentours de 44 %. Le taux de réponse est un peu meilleur quand c'est en première ligne qu'en deuxième ligne. Le taux de contrôle de la maladie vu la façon dont il est présenté dans ce dossier, n'a aucune pertinence, surtout quand on considère des patients qui ont des évolutions antérieures de deux ou trois ans. La durée de la réponse est aux alentours de neuf à dix mois. La SSP est à cinq mois. L'OS est aux alentours de 15 mois. Il n'y a pas de données sur les métastases cérébrales. C'était déjà des données que l'on connaissait.

Sur la suivante ce sont les nouvelles données. Il y a une comparaison indirecte avec une base de données qui est souvent utilisée par les industriels dans ce cas de figure. C'est une base de données de patients suivis pour un cancer aux États-Unis. Ils ont retrouvé 23 sujets appariés sur le diagnostic génétique, etc. La SSP médiane du bras expérimental est de 6,6 versus 4,5, et l'OS est de 15 versus 13,2. Ce qui est assez cocasse, c'est que l'industriel est le premier à dire : « oui, mais la comparaison indirecte a beaucoup de biais ». Voilà les données qui ne montrent pas une différence flagrante entre les SSP et la survie globale.

L'industriel a également fourni des données sur les patients qui ont été inclus sur une ATU, rien qu'en France, pendant à peu près deux ans. Il y a eu 254 patients inclus, dont 146 patients retenus ayant des caractéristiques qui se rapprochent de celles de l'étude princeps. Ce qui est tout de même extrêmement intéressant, c'est qu'en deux ans, il y a eu plus de patients inclus en France que dans tout le dossier princeps ayant été soumis à l'AMM. En gros, il y avait des patients qui étaient en deuxième ou troisième ligne, la moitié avait reçu de l'immunothérapie, le tiers du crizotinib.

Le critère principal, ce n'était pas la PFS, c'était le temps jusqu'à l'arrêt du traitement. Les trois quarts des gens ont arrêté le traitement, dont la grande majorité pour progression ou décès. Le taux de réponse est de 55 %, et on note ce qui n'avait pas été noté avant, puisque là, il y avait des métastases cérébrales actives qui ont tout de même eu une réponse non nulle au niveau des métastases cérébrales.

En ce qui concerne la SSP, elle était de 4,8 mois, la survie globale de 10,4 mois. La tolérance, c'est la même typologie que dans l'étude principale, avec un pourcentage d'arrêt de traitement de 15 %.

Sur la tolérance, je vais passer assez rapidement. En gros, c'est une tolérance qui est « gérable » dans le contexte du cancer du poumon métastatique. Un effet classe habituel dans les anti-MET, ce sont les œdèmes périphériques, et les atteintes pancréatiques. C'est une tolérance qui même si elle est gérable, n'est pas nulle.

Ici, je vous ai mis en tableau, et celui qu'on examine aujourd'hui est encadré en rouge du côté droit. Tous les TKI qu'on a vus semi récemment avec toutes ces études phase I, II, mono-bras. Ils sont classés simplement par fréquence du taux de réponse. Vous voyez que le capmatinib que l'on examine aujourd'hui est plutôt dans les taux de réponse plutôt bas. Mais je m'empresse de dire que ce n'est pas un argument majeur puisque l'on a juste à côté le

lorlatinib ou l'alectinib qui sont ciblées sur l'ALK, qui ont passé cette barrière et ont amené un bénéfice retenu comme pertinent.

Toutes les AMM sont conditionnelles, sauf celles que l'on examine aujourd'hui. Si l'on regarde les données de survie et de PFS, globalement, elles sont, en termes de comparaison, extrêmement sauvages et indirectes par rapport au TAXOTERE en deuxième ligne. Elles sont à peu près dans les mêmes zones.

Voilà les conclusions que je vous propose. Le taux de réponse, je viens d'en parler, est dans la ligue faible, mais ce n'est pas rédhibitoire de mon point de vue. En ce qui concerne la PFS et l'OS qui, encore une fois, sont évalués en ouvert, c'est un peu au-dessus des dernières lignes de chimiothérapie historiques. C'est un peu moins bon dans la cohorte française, mais la cohorte française a comporté probablement moins de patients indolents. Bien qu'on n'ait pas cette donnée, l'antériorité du diagnostic, probablement on n'a pas de patients qui avaient cinq ans de diagnostic avant le traitement.

Malheureusement, de mon point de vue, c'est un des points essentiels : on n'aura jamais de réponse en ce qui concerne la quantification de la taille de l'effet par rapport à la chimiothérapie de recours. En général, l'industriel dit : « oui, mais c'est un cancer extrêmement rare, et on n'y arrivera pas ». Là, la cohorte française a permis d'avoir un nombre de patients équivalents, voire même un peu plus que celui du dossier princeps. Malheureusement, il y a toujours les mêmes défauts, c'est-à-dire c'est non comparatif.

La valorisation qu'on va donner aujourd'hui ne peut pas intégrer le fait qu'on dise : « c'est médiocre comme méthodologie, mais dans quelque temps, on aura les données qui nous permettront de voir si nous avons eu raison de faire confiance ». Ici, on ne l'aura pas. Je dois dire que sur toutes les TKIs que l'on a vues sur le tableau de la diapositive précédente, c'est la première fois que, personnellement, je pense qu'un SMRI est plutôt justifié pour les raisons qu'il n'y aura pas de comparaison possible de cette taille de l'effet qui, par ailleurs, en regardant comme cela, sur des comparaisons indirectes est du même ordre de grandeur ou légèrement au-dessus de celui d'une chimiothérapie standard.

M. COCHAT, Président. - OK. Très bien. Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite, il a déjà taillé ma branche.

Effectivement, ce que je voulais souligner en plus, par rapport à ce qui vient d'être dit, c'est que sur les comparaisons indirectes, il y en a plein. On dit toujours que le risque alpha augmente avec la répétition des analyses. Je trouve que dans le cadre des comparaisons indirectes, c'est la même chose. Je ne sais pas si Serge l'a bien souligné, mais que ce soit pour l'analyse des données de l'essai, qu'il y avait plusieurs cohortes et les comparaisons indirectes, aujourd'hui, on ne parle que des prétraités, mais ils l'ont fait aussi chez les naïfs. Ils ont tantôt analysé la cohorte 4 toute seule, la cohorte 6 toute seule, puis on les a regroupées.

Ce sont des dossiers qui sont très difficiles et lourds à lire parce qu'honnêtement, selon le rapport qu'on lit, ou le dossier final, ou le rapport intermédiaire, ou le rapport final, on n'a jamais les mêmes chiffres, n'a jamais la même comparaison. Je ne sais pas comment faire pour

qu'on demande une espèce de hiérarchie des documents qui sont présentés plutôt que de devoir jouer à regarder laquelle est la plus intéressante, ou la plus récente, ou je ne sais pas.

Notamment sur ces comparaisons indirectes, ils en ont fait plusieurs. Si je me limite aux pré-traités, soit ils n'ont pris que la cohorte 4, soit ils ont réuni la cohorte 4 et la cohorte d'extension 6, ce qui conduisait à un effectif plus grand pour les malades de l'essai. Mais bien sûr, pour les données de la cohorte FLATIRON, on joue sur 20 ou 23 malades.

C'est la première question que j'avais, même pour Serge, parce que quand j'ai vu cela, je me suis dit : cela doit être des malades très rares. Je n'arrive pas à comprendre comment c'est possible que dans la cohorte FLATIRON, qui est une cohorte américaine qui regroupe des données de 280 centres hôpitaux anticancéreux américains... Même si là, ils ont réduit cette base parce que les malades devaient avoir des données aussi génomiques dans une autre base qui s'appelle la base du FMI, de manière un peu amusante, je n'arrive pas à comprendre, c'était ma première question, comment on explique que seuls 23 malades de la vraie vie puissent être éligibles à cette comparaison ?

Une fois que j'ai posé cela, après, c'est vrai qu'on se demande même pourquoi on continue, parce que 23 malades dans un des groupes, pour des comparaisons indirectes, on sait que ces méthodes ne marchent pas, ou marchent très mal. C'est le premier *warning*.

Le premier, c'était celui qu'a dit Clara, c'est d'utiliser des données rétrospectives issues de bases avec des malades qui sont traités, on ne sait pas trop comment. C'est une source d'hétérogénéité et ce sont des qualités de données médiocres parce que ce sont des bases rétrospectives. En plus, cela s'apparente plutôt à un entrepôt. Parce qu'ils décrivent qu'ils ont inclus à la fois des données structurées et des données non structurées, textuelles, avec des comptes rendus, ou des lettres. Ils ont rajouté en plus des données issues de sources nationale et commerciale. On verra cela pour la suite. Ils ont cherché l'état des malades vivants ou décédés en interrogeant ce qui paraît un peu de la science-fiction en France, les boîtes de pompes funèbres, ou que sais-je.

Cela dit, le choix de la population contrôle me pose problème, les modifications des analyses effectuées, répétées sur des cohortes qui changent aussi, la taille très faible des malades inclut à la fois dans l'essai, et dans la vraie vie. La modélisation est imparfaite parce qu'ils ont choisi là encore des critères de similitude qui sont très larges, puisque les différences moyennes standardisées de 25 %, c'est énorme. Il y a des hypothèses sous-jacentes qui sont en plus violées, puisqu'il n'y a pas vraiment de distribution identique. D'ailleurs on le voit bien, puisque quand ils pondèrent le groupe contrôle, on se retrouve avec une population qui passe de 23 sujets à 105,8. Cela prouve bien qu'il y a dû y avoir tout de même un problème.

Enfin, quand bien même on se dirait que les résultats peuvent être intéressants, ils ne trouvent pas de différence. Je voulais dire que non seulement ces études sont biaisées, mais le biais a tendance tout de même, il faut s'en souvenir, à favoriser le groupe traité. Si l'on part du principe que ce n'est pas biaisé, on se dit qu'il n'y a pas de différences. Si on part du principe que c'est biaisé, je me demande même si cela ne fait pas moins bien que pour les données observationnelles.

Vous avez compris tout l'enthousiasme que j'ai sur cette comparaison. Je ne sais pas si Serge veut me répondre : pourquoi n'ont-ils trouvé que 23 malades dans la vraie vie américaine ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, je peux répondre. Parce qu'en fait, la mutation Exon 14 est connue depuis une dizaine d'années. A un certain moment, même pour inclure les patients dans l'étude princeps, ils ont gratté les tiroirs, et c'est pour cela qu'ils ont retrouvé des patients qui avaient un diagnostic 174 mois auparavant. C'est le premier point. Il y a donc un grand nombre de dossiers qui sont faits comme cela sur des patients indolents.

La deuxième chose, c'est qu'aux États-Unis, contrairement à la France où l'étude génétique est vraiment quasi systématique, l'implémentation des études génétiques, ne serait-ce que l'EGFR et l'ALK, est extrêmement déficitaire. Il y avait d'ailleurs, récemment encore, un éditorial dans une revue de cancérologie en disant il faudrait vraiment qu'au moins tous les patients cancéreux aient ces études cytogénétiques. Aux États-Unis la complétude de ces études n'a rien à voir avec ce qui se passe en France.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ils auraient dû aller chercher une base française.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Absolument. En plus, quand on fait une étude systématique, c'est un cancer qui n'est pas si rare que cela, puisqu'on arrive à en récupérer 200 en deux ans, en France.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est ce qui m'a interpellée. Ce sont tous les chiffres que tu as montrés par rapport aux effectifs aussi faibles dans ce dossier.

M. COCHAT, Président.- OK. L'association Jean-Pierre ou Fatiha.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est moi qui vais vous présenter la contribution de l'Association De l'air ! C'est une association non agréée qui recense un peu plus d'une centaine de patients et d'adhérents.

En ce qui concerne l'impact de la maladie, ils évoquent la fatigue physique et intellectuelle, le fait qu'au niveau des stades évolués et du traitement initial, cela génère chez eux une diminution de toutes les activités liées à la vie quotidienne.

Ils insistent aussi sur l'impact de la maladie vis-à-vis des proches aidants, puisque les patients disent avoir besoin d'attention et de soutien, ce qui engendre des sollicitations importantes de l'entourage, pour pallier les difficultés quotidiennes. Ils se sentent moins présents dans la vie familiale, avec un abandon des responsabilités qu'ils avaient antérieurement. Pour certains, les proches doivent modifier, voire suspendre leur rythme de travail pour être plus présents à domicile et répondre aux besoins des personnes malades. L'impact sur l'équilibre de la famille, sur la qualité de vie ainsi que la sensation d'être enfermés dans la maladie se font ressentir aussi bien chez les patients que chez les aidants.

En ce qui concerne les thérapeutiques actuelles, chez les patients mutés CMET âgés d'environ 71 ans, le traitement de première ligne reste l'immunothérapie seule, ou la chimiothérapie seule ou encore la chimio-immunothérapie dans la majorité des cas. Après échec, des chimiothérapies et immunothérapies, en deuxième ligne, il y a la possibilité d'une

chimiothérapie par TAXOTERE Ils indiquent qu'elle est particulièrement difficile à réaliser, car c'est un produit hématotoxique dont les effets indésirables sont souvent majorés par l'âge plus avancé des patients.

La réponse objective avec le TAXOTERE n'est que de 7 %, avec une survie sans progression de 1,5 mois environ, d'où l'intérêt du capmatinib.

Les attentes en ce qui concerne la nouvelle thérapeutique : ils nous indiquent qu'ils souhaitent qu'elle puisse stopper l'évolution de la maladie sans effet secondaire.

En ce qui concerne le traitement évalué, le capmatinib est une molécule plus étudiée, avec des séries plus importantes au niveau international, avec des résultats meilleurs que la chimiothérapie de seconde ligne, le crizotinib, avec des courbes de réponse et une durée de réponse identique aux altérations oncogéniques habituelles. Ils citent le EGFR, le BRAF.

Les effets secondaires sont inhabituels, mais facilement ménageables.

Enfin, ils indiquent que la mise à disposition du capmatinib pour les patients dans cette mutation rare, 3 à 4 % des patients avec un adénocarcinome est indispensable pour ces patients âgés et fragiles, et remplacera le crizotinib, dont l'efficacité, pour eux, est clairement inférieure.

Il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques en deuxième ou troisième ligne, en cas d'échec ou de contre-indication à la chimiothérapie ou immunothérapie.

Voilà pour cette contribution.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci pour des questions de Hugues Blondon.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je n'ai pas compris, mais peut-être qu'on ne l'a pas dit, pour quelle raison l'essai de phase III avait été interrompu ? C'était à l'issue d'une analyse intermédiaire ou parce que le médicament a eu l'AMM ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- En ce qui me concerne, ils ont fait état de problèmes de recrutement, avec un recrutement insuffisant. L'autre analyse que je fais, c'est que comme c'est une AMM non conditionnelle, il n'y a pas d'incitation à continuer cet essai coûte que coûte et en essayant de trouver des solutions qui existent, puisqu'ils ont recruté 26 patients alors qu'en France, il y en avait 200, en deux ans.

Un chef de projet pour la HAS.- Exactement. On a une réponse du laboratoire qui dit qu'effectivement, qu'il n'y a pas aucun cas imputable à un signal de tolérance, mais que c'est lié à des difficultés importantes de recrutement rencontrées sur l'étude de phase III.

M. COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- J'avais la même question, c'est-à-dire sur cette phase III, le problème de recrutement apparemment. Et si jamais on donne un avis défavorable à

l'inscription comme à l'accès précoce, le médicament sera-t-il disponible encore puisqu'il était en ATU ?

M. COCHAT, Président.- Non, en principe, tous les autres accès, s'il y a un SMRI, plus le refus d'accès précoce, il ne sera plus disponible. Sophie, je me trompe ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est vrai qu'il y a eu un refus d'accès précoce, il n'est pas inscrit dans le cadre de l'accès précoce. Si c'est un SMRI, il ne sera pas remboursé par l'Assurance maladie, si le ministère suit les avis de la CT.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Serge, on voit qu'il y a une appétence des cliniciens pour prescrire ce médicament. Maintenant, cette appétence va-t-elle diminuer une fois que beaucoup de patients auront été traités, avec finalement une efficacité modérée, très modérée.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je pense que l'appétence des oncologues pulmonaires, c'est l'appétence des soldats de la guerre 14-18. C'est-à-dire que les progrès sont mineurs. Il faut développer une énergie faramineuse pour un petit progrès, donc tout est bon à prendre. Sinon, la problématique, c'est qu'on a une taille d'effet qui est difficilement évaluable et qui n'est pas clairement dans la zone des tailles d'effets des mutations addictives standards, c'est-à-dire EGFR, ALK. C'est peut-être un peu au-dessus de la chimiothérapie de références, mais on n'en saura jamais plus. C'est la problématique majeure : on n'en saura jamais plus.

M. COCHAT, Président.- Il n'y en a pas d'autres qui portent cette mutation ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Si il y en a un qui a eu l'AMM, mais on ne sait pas, il n'y a pas eu de demande, là, je parle sous le contrôle du chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est le tepotinib qui a eu une AMM en février 2022, quelques mois avant le capmatinib, mais qui n'a jamais déposé de dossier ni de droit commun ni d'AP.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Personnellement, je suis très partagé. C'est-à-dire qu'il y aurait l'étude de phase III en cours, je vous dirais : oui, laissons-lui la chance.

M. COCHAT, Président.- On a pu faire un conditionnel.

M. KOUZAN, membre de la CT.- On aurait pu faire un conditionnel, mais là, on est coincé, on n'aura jamais rien.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Les cliniciens vont peut-être utiliser le crizotinib.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, ils l'utilisent déjà. C'est vrai que le taux de réponse de crizotinib est un peu moins bon que celui-là, c'est-à-dire qu'il est aux alentours de 15 à 32 %. Celui-là est aux alentours de 40 ou 45. Mais je suis effectivement très partagé. Sur ces diapositives, j'avais : « SMRI ? » Dans mon rapport, j'avais mis SMR faible, ASMR V, mais je n'ai pas de position très tranchée. Sauf que c'est la première fois que l'on a une AMM non

conditionnelle pour un médicament pour lequel la taille de l'effet est inconnue. A priori, comme cela, à vue de nez, ce n'est pas un saut quantique par rapport au TAXOTERE.

M. COCHAT, Président.- C'est un problème, parce que ce que tu viens de dire par rapport au crizotinib, c'est embêtant aussi tout de même. Si tu reconnais une supériorité, comme tu l'as décrit.

M. KOUZAN, membre de la CT.- On reconnaît autant qu'on puisse accoler deux chiffres l'un à côté de l'autre.

M. COCHAT, Président.- Voilà, mais n'empêche que c'est ce que tu as donné comme argument.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord, mais je suis très partagé.

M. COCHAT, Président.- Mais je comprends la difficulté.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, ils nous donnent une comparaison indirecte qui elle-même est négative, même si on fait abstraction des limites. Les autres, même si on les critique, montrent des différences. Là il n'y en a pas du tout. Pour moi, c'est la différence aussi.

M. COCHAT, Président.- Hugues Blondon.

M. BLONDON, membre de la CT.- Une des solutions, c'est peut-être de le réserver au dernier recours.

M. COCHAT, Président.- Oui, pourquoi pas ?

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Là, c'est déjà en troisième ligne. C'est quasiment le dernier recours dans les cancers de poumon. C'est déjà bien avancé.

M. BLONDON, membre de la CT.- Certes.

M. COCHAT, Président.- Oui, on est en troisième ligne

Un chef de projet pour la HAS.- On est en deuxième ligne et plus.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Qu'en pensent les autres oncologues ?

M. PERON, membre de la CT.- Personnellement, je pense qu'on est loin d'atteindre soit le niveau de WAO qui permet de se dire : il n'y a pas besoin de comparaison ; soit le niveau de démonstration qui permet d'affirmer que c'est mieux. C'est-à-dire que même avec les yeux de la foi, je n'arrive pas à me persuader que cela fait mieux que la stratégie antérieure. Je ne défendrai pas SMR positif.

M. COCHAT, Président.- C'est sûr qu'il y a de telles failles méthodologiques que si on le prend, on en prendra beaucoup d'autres qui ont des problèmes de méthodologies identiques. Je propose que l'on passe au vote qui serait suffisant, insuffisant, et on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR insuffisant : 22

SMR suffisant : 0

Abstention : 0

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Insuffisant à l'unanimité.

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien. Merci.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

7 4	WAO	15
ligue		8

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