



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 janvier 2023

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 : RETSEVMO 40 - 80 mg (CBNPC) (selpercatinib) (CT-19920) LILLY FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à RETSEVMO.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la spécialité RETSEVMO en gélules dans le cadre de sa demande d'extension sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste à l'usage des collectivités dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancées présentant une fusion du gène RET naïf de traitement systémique antérieur. Cette demande fait suite à l'extension d'AMM européenne obtenue le 21 juin 2022 dans le périmètre plus large, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé non précédemment traité par un inhibiteur de RET. Ainsi, la spécialité sera évaluée dans le périmètre de l'AMM en première et deuxième ligne de traitement.

Pour cette demande d'extension d'indication, le laboratoire sollicite un SMR faible dans l'indication naïf de traitement systémique antérieur, ainsi qu'une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

La spécialité RETSEVMO a obtenu son AMM conditionnelle initiale le 11 février 2021 en deuxième ligne et plus. L'évaluation du droit commun a été réalisée le 2 juin 2021. Une demande d'accès précoce a été refusée le 9 février 2022. L'extension de l'AMM a été octroyée le 21 juin 2022 chez les patients non précédemment traités par inhibiteur de RET, soit dès la première ligne. Pour rappel, la CPAM a évalué le 2 juin 2021 la demande d'accès au droit commun en deuxième ligne et plus amenant à un SMR faible conditionnel et une ASMR V.

La spécialité GAVRETO, pralsetinib, un autre inhibiteur de RET dans cette même indication, a obtenu une AMM conditionnelle le 18 novembre 2021 chez les patients non précédemment traités par un inhibiteur de RET. Une demande d'accès précocement a été refusée le 17 mars 2022. Concernant l'évaluation au titre du droit commun, celle-ci a eu un SMR insuffisant en première ligne de traitement et un SMR faible conditionnel associé à une SMR V en deuxième ligne et plus.

Faisons un bref rappel de la stratégie thérapeutique pour mettre en évidence le fait que les patients reçoivent actuellement en première ligne de traitement de l'immunothérapie avec le pembrolizumab, associé ou non à de la chimiothérapie.

Cette demande repose essentiellement sur les données d'efficacité et de tolérance de l'étude LIBRETO-001 phase I/II non comparative en ouvert menée chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé, présentant une altération génétique de RET, notamment des patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion de RET. Les données sont issues du gel de base en date du 15 juin 2021. Dans cette étude, il y avait de multiples cohortes dont ceux naïfs de traitements standards antérieurs, 69 patients, et ceux prétraités, 247 patients. Le critère de jugement principal est le pourcentage de réponses objectives (ORR) évalué par un comité de revue indépendant. Il est de 84,1 % dans le groupe naïf et 61,1 % dans le groupe prétraité. Les critères de joueurs secondaires ainsi que la qualité de vie sont ici à titre exploratoire.

Concernant la tolérance, 73,9 % des patients ont eu un effet indésirable de grade ≥ 3 . Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient de 9,6 %.

Commission de Transparence

Examen extension d'indication : RETSEVMO 40 - 80 mg (CBNPC) (selpercatinib) (CT-19920) LILLY FRANCE

Les points de discussion majeurs sur ce dossier :

- C'est une étude de phase I/II non comparative.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le critère de jugement primaire étant l'ORR, on pourrait regretter l'absence de PFS ou d'OS en termes de critères de jugement primaire.
- L'ORR est de 95,1 % dans le groupe naïf et 61,1 % dans le groupe prétraité, dont un taux de réponse complet de l'ordre 5,8 % et 16,3 % respectivement dans les groupes naïfs et prétraités.
- En deuxième ligne et plus, les résultats sont similaires à ceux observés dans l'avis précédemment évalué par la CT en date du 2 juin 2021.
- Concernant la tolérance, 73,9 % de patients ont présenté au moins un effet indésirable de grade ≥ 3 , dont l'hypertension et l'augmentation des transaminases. Enfin, les risques importants potentiels comprennent les atteintes hépatiques, les troubles du rythme cardiaques dus à un allongement de l'intervalle QT et l'hypertension.

Pour terminer, il est à noter que les résultats de la phase III dans l'indication de première ligne versus paclitaxel associé à des sels de platine et associé ou non au pembrolizumab sont attendus pour Q1 2023 pour les résultats intermédiaires et fin 2023 pour les données finales. On parle ici de l'étude LIBRETTO-431.

Sur ce dossier, nous avons sollicité deux experts, le Docteur Kouzan et le Professeur Chevret. Nous avons reçu en parallèle deux contributions d'associations de patients, association De l'Air ! et Patients en réseau. Je laisse la parole aux experts. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président - Merci. Serge.

M. le Dr KOUZAN - Bonjour tout le monde. On parle de la demande de prise en charge en première ligne d'un inhibiteur de tyrosine kinase ciblé sur un petit sous-ensemble des cancers du poumon avec une mutation RET. C'est un faible chaland de patients, au maximum 2 %. Il faut retenir que cette mutation, pour le moment, n'est pas considérée comme ayant un impact pronostic. Il y a une sensibilité élective au pemetrexed avec un taux de réponse de chimiothérapie non nul, 51 %. La médiane de survie dans les cohortes est de 24 mois sous chimiothérapie. L'immunothérapie n'est pas efficace. Avant les inhibiteurs spécifiques, les inhibiteurs non spécifiques ont été très décevants avec une iatrogénie élevée.

Deux molécules sont disponibles, celle que l'on discute actuellement, le selpercatinib. On a également vu le pralcetinib. Toutes les deux ont eu une AMM conditionnelle à un an d'intervalle, la conditionnalité étant sur la réalisation d'une étude de phase III comparative. Pour le médicament qui nous intéresse aujourd'hui, ce sera disponible à la fin de cette année. Ce médicament a été vu en juin 2021 en ce qui concerne la deuxième ligne et on lui avait attribué un SMR faible et une ASMR V. En ce qui concerne l'accès précoce, on avait vu, en mars 2022, les deux molécules lors de la même séance. L'accès précoce a été refusé lors du vote. Le critère qui a motivé ce refus, c'est l'existence d'un traitement approprié.

Je ne commente pas le vote, il est tel qu'il est.

Aujourd'hui, on doit discuter de savoir si l'on accorde un remboursement à la première ligne, sachant que pour la molécule cousine germaine le pralacetinib, en mars 2022, on a accordé un SMRI en première ligne. Les données reposent, comme d'habitude, sur des phases I/II d'initiation de développement pharmaceutique avec plusieurs cohortes, non seulement poumons, mais également thyroïdes ou autres cancers. La deuxième ligne, il y avait à peu près 200 patients et la première ligne, une soixantaine. Le critère de réponse primaire, c'est le taux de réponse. Il y a une foultitude de taux de critères secondaires. On est dans une étude extrêmement précoce en mono-bras, sans aucune comparaison avec plusieurs analyses intermédiaires. La mise à jour que l'on examine aujourd'hui date de juin 2021 sur 69 patients.

La typologie de ces patients est caractéristique de ceux qui ont cette addiction oncogénique, avec une majorité de femmes, de non-fumeurs et de blancs. Il y a un certain nombre de métastases cérébrales. La médiane d'évolution est de deux mois, mais quand on regarde les écarts-types, il y a aussi un contingent de gens qui évoluent depuis plus d'un an sachant qu'en deuxième ligne, il y avait même des patients qui évoluaient depuis neuf ans. Ce qui est intéressant, c'est que le diagnostic reflète les tendances actuelles. Il peut y avoir un diagnostic par biopsie directe de la tumeur ou par un prélèvement sanguin avec amplification génétique qu'on appelle biopsie liquide.

Les résultats sur ces 69 patients :

- Un taux de réponse complète plus réponse partielle de 84 %, dont 6 % de réponses complètes qui représentent quatre patients.

Ils parlent de taux de bénéfice clinique, mais de mon point de vue, cela n'a aucune pertinence parce que c'est une évaluation à quatre mois. Dire qu'à quatre mois, les gens sont encore vivants pour une pathologie dont la médiane d'OS est de 20 mois sous chimiothérapie, cela n'a aucune pertinence.

- Le taux de réponse cérébrale est assez intéressant, 80 %, mais on est sur 16 patients.
- La durée de réponse médiane est de 20 mois, la SSP médiane de 20 mois.
- La médiane de survie n'est pas atteinte sur ces 69 patients. Le taux de survie à deux ans est de 69 % et de 57 % à trois ans. On ne sait pas ce que cela veut dire puisqu'on n'a aucune comparaison.

La tolérance a été évaluée sur toute la cohorte de patients qui ont eu le médicament. On peut la qualifier de gérable compte tenu du contexte de cancer métastatique. Les événements indésirables d'intérêt, c'est le foie, l'hypertension, l'allongement de QT. Il y a un certain nombre d'événements de grade 3/4, dont 8 % nécessitent une interruption de dose. Au-delà du catalogue de ces événements indésirables, on peut retenir que le spectre d'événements indésirables est gérable dans le cadre d'un cancer du poumon métastatique.

En résumé :

- On est devant un dossier de développement très précoce, mais on commence à en avoir l'habitude avec ces TKI dans le poumon.

- L'étude mono-bras est toujours en cours.
- Le nombre de patients est faible.
- Le taux de réponse de 84 % confère un préjugé favorable à cette molécule. Il est meilleur qu'en deuxième ligne.
- L'activité sur les métastases cérébrales également, mais les incertitudes sont aussi importantes que pour le médicament cousin germain qui avait en première ligne également un chaland de patients équivalent.

Compte tenu du fait qu'en mars 2022, on a attribué un SMRI en première ligne pour le selipatinib, je pense qu'il est cohérent de l'aligner dans la mesure où la typologie des résultats et la qualité des résultats est absolument comparable. Heureusement, l'AMM est conditionnelle. On attend, en espérant que ce soit la fin de cette année, les résultats de l'étude phase III comparative. Je n'ai pas mis le tableau comparatif, mais les deux molécules sont comparables. Je pense qu'il est logique d'adopter la même conclusion pour ces deux molécules.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai des arguments qui vont aller dans un autre sens. C'est un essai qui a regroupé une phase 1 d'escalade de doses sur un schéma 3+3 dont vous connaissez les limites et qui a la particularité d'avoir prévu 10 niveaux de doses différents, ce qui est assez inhabituel et qui a été poursuivi par un schéma d'expansion de phase II à la dose retenue, la dose numéro 7 de 260 mg. La dose a été définie sur l'ensemble des cohortes inclus, alors que le schéma de phase II ressemble à un essai basket qui inclut six cohortes différentes. Il a la particularité d'avoir inclus au total 796 malades, ce qui est très inhabituel pour ce type d'essai.

L'analyse présentée correspond à un sous-groupe de la cohorte 2. Il y avait six cohortes, dont une cohorte de malades atteints de tumeurs solides avec fusion RET non-prétraitee. Au sein de cette cohorte 2, ils ont défini un sous-groupe non planifié qui concerne les cancers pulmonaires non à petites cellules. Il y a eu neuf amendements au protocole, dont sept ont suivi le début des inclusions, ce qui suggère une certaine forme d'hésitation sur la conduite de l'étude.

Le premier point, c'est la définition a posteriori d'un sous-groupe sans hypothèse sur la phase II, sans hypothèse concernant l'efficacité dans ce sous-groupe. Je vous rappelle que cela conduit à un risque de faux positif élevé. Je vous invite à relire l'article du Lancet de 2005 qui avait montré qu'en sélectionnant le signe des Gémeaux, on arrivait à trouver un sous-groupe où le médicament était particulièrement efficace.

La deuxième chose, c'est une phase II non comparative avec toutes les sources de biais liés à la non-prise en compte de l'évolution naturelle de la maladie, l'utilisation d'un critère relativement subjectif dont la mesure, même si elle est réalisée par un comité indépendant, comme il s'agit d'un traitement en ouvert, n'est pas complètement assurée dans le sens de biais de mesures. Enfin, comme l'a dit Serge, il y a un relatif faible effectif de 69 malades, ce qui conduit à une relative imprécision des estimations fournies.

Tout a été dit, je ne vais pas prolonger mon intervention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Il y a deux contributions d'associations : De l'Air ! et

Commission de Transparence

Examen extension d'indication : RETSEVMO 40 - 80 mg (CBNPC)
(selpercatinib) (CT-19920) LILLY FRANCE

Patients en réseau.

M. le P^r THIERRY.- Je commence par Patients en réseau que l'on a vu à plusieurs reprises. C'est une association non agréée de 88 adhérents, mais qui touche plusieurs milliers de patients. Sur le cancer du poumon, actuellement, 1 000 patients constituent la file active sur les réseaux.

L'association commence à rappeler que pour ces patients, le seul espoir, c'est l'enchaînement des lignes de traitement afin de prolonger la vie pour disposer de nouvelles alternatives qui se rajouteront à l'arsenal thérapeutique. Ils font référence à une étude européenne Lung Cancer Europe sur l'impact de la maladie. 800 personnes ont réagi. On l'a vu à plusieurs reprises et comme vous pouvez l'imaginer, l'impact est important dans toutes les dimensions.

Sur les thérapeutiques existantes, ils rappellent que la HAS a écrit en mars 2022 qu'il persiste un besoin médical à disposer de médicaments, notamment dans le CBNPC avec fusion du gène RET. Ils rappellent au niveau épidémiologique que les données pronostic ne sont pas disponibles. Ils citent surtout deux recommandations : AURA 2022 qui intègre ce médicament, surtout pour les patients naïfs en faisant référence au taux de réponse de LIBRETTO et les recommandations de 2021 de l'CCN qui préconise le selpercatinib ou le pralcatinib en première ligne dans la fusion RET. Sur le statut réglementaire, ils rappellent que l'ATU nominative a été interrompue en mai 2021 et qu'il n'y a pas eu d'ATU de cohorte. Leur recommandation est d'intégrer les patients dans la recherche clinique.

Les attentes sur la nouvelle thérapeutique, on n'a pas les informations spécifiques à l'utilisation des associations chimiothérapie/immunothérapie dans la mutation RET. Ils font un parallèle avec l'efficacité sur EGFR et ALK. Ils écrivent : « Pourquoi devrions-ils en être autrement pour les patients avec une altération RET ? ». Ils rappellent qu'aucune thérapie n'est efficace. Sur le médicament, ils n'ont pas d'expérience directe. Ils mettent en avant l'efficacité de la voie orale et la disponibilité en pharmacie pour améliorer la qualité de vie des patients. En information supplémentaire, en juillet 2022, ils rappellent que la HAS a été favorable au remboursement de la détection d'altération du gène RET.

En conclusion, ils s'appuient sur LIBRETTO pour dire que le selpercatinib est la seule option qui semble apporter un temps de plus avec une efficacité et une bonne tolérance, qu'il répond aux besoins des patients et que c'est une solution spécifique à la première ligne. Ils demandent que ce soit remboursé en première ligne.

La deuxième association, c'est également une association non agréée d'une centaine d'adhérents. Ils reprennent à peu près les mêmes éléments. Ils traduisent de façon extrêmement positive que l'efficacité est impressionnante avec très peu d'effets secondaires. Aucun progresseur chez les patients non-prétraités, efficacité majeure. Ce traitement doit être autorisé en première ou en deuxième ligne.

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous avons une première question d'Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Merci. Serge, une première question d'ordre général. L'addiction oncogénique est propre aux cancers non à petites cellules ou est-ce qu'on la retrouve aussi pour les cancers à petites cellules ?

La deuxième question concerne le côté éthique. Était-il éthique d'intégrer des patients en première ligne alors que dans ces cohortes-là, il existe une première ligne qui semble beaucoup plus efficace avec un niveau de preuve plus important ?

M. le D^r KOUZAN.- Pour répondre à la première question, le carcinome à petites cellules est une entité différente. Pour le moment, on ne connaît pas d'addiction oncogénique dans le cancer à petites

cellules. Cependant, très récemment, dans un dernier numéro de la revue standard américaine pulmonaire, des addictions spéciales, mais le cancer à petites cellules est une entité à part qui, heureusement, est beaucoup moins fréquente parce que les progrès thérapeutiques dans cette entité ont été epsilon, un peu d'amélioration d'un mauvais pronostic par immunothérapie.

Pour la deuxième question, est-ce qu'il était éthique d'inclure les premières lignes ? D'abord, c'est développement industriel de phase précoce. C'est la typologie des essais baskets dans la mesure où les autres médicaments TKI ciblant d'autres addictions oncogéniques ont montré, dans la très vaste majorité des cas, une meilleure réponse en première ligne. Cela ne me semble pas une hérésie d'essayer la première ligne dans un développement précoce.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ce sont des études qui ont été faites en France, ces cohortes ?

M. le D^r KOUZAN.- Non, je crois que cela a été fait à l'international. Je n'ai pas de détail, mais en général, les phases I/II, c'est plutôt dans les pays anglo-saxons.

M. le D^r TRINH-DUC.- Pierre, une dernière remarque. Puisque cet après-midi on en a un autre, cela aurait été bien de les voir à la suite parce que cela permet de rester dans l'esprit cancer non à petites cellules. Cela évite de se réimprégner de la problématique pour des gens qui ne sont pas spécialistes de la pathologie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien.

M. le D^r PERON.- Premièrement, une question très pratique. Est-ce que le selpercatinib et/ou le pralcetinib sont actuellement disponibles dans leur indication de deuxième ligne à la prescription ?

La deuxième chose est un commentaire. Le dossier a ses limites du fait du caractère non comparatif, etc. Le seul élément que je trouvais assez favorable, c'est qu'on attend les résultats de l'essai de phase III prochainement. Je me pose la question s'il est pertinent d'imaginer un SMR conditionnel dans cette situation. Il y a apparemment une efficacité clinique de la molécule, mais on n'est pas capables d'avoir l'effet relatif. On l'aura *a priori* bientôt. Est-ce que ce serait la place du SMR conditionnel ?

M. le D^r KOUZAN.- En ce qui concerne la disponibilité, je ne sais pas répondre puisque l'avis pour le selpercatinib en deuxième ligne a été rendu en juin 2021, donc il y a un certain temps. Clémence, est-ce que tu aurais un élément de réponse là-dessus ?

M^{me} le D^r BASSE.- En pratique, c'est compliqué de le prescrire du fait qu'on ait rendu un SMR insuffisant pour la molécule comparable dernièrement. Je pense qu'en pratique, on ne le prescrit plus pour l'instant.

M. le D^r PERON.- En deuxième ligne, on a donné un SMR faible si je ne me trompe pas.

M^{me} le D^r BASSE.- Le laboratoire a retiré sa demande de remboursement en deuxième ligne.

M. le D^r PERON.- Et pour le pralcetinib ?

M^{me} le D^r BASSE.- Sous le contrôle de la DSS, je crois qu'il n'y a pas encore eu de fixation de prix.

M. le D^r PERON.- On est dans une situation compliquée. Cela fait deux ans qu'il y a des données d'efficacité apparente non relative avec des traitements non disponibles.

M^{me} le D^r TREGOURES.- En officine, il n'est pas disponible.

M^{me} KELLEY.- Par rapport à votre question sur le SMR conditionnel, dans la doctrine, un des critères pour octroyer un SMR conditionnel, c'est la présence d'un besoin non couvert. Est-ce que vous considérez qu'en première ligne, le besoin est non couvert ? Ce sont des critères cumulatifs.

M. le D^r PERON.- Je ne sais pas ce qu'en pense Pierre. C'est surtout en deuxième ligne que j'aurais envie de trouver qu'il y a un besoin non couvert.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une opinion personnelle et après, il y a eu les votes. Dans les deux molécules, en ce qui concerne l'accès précoce, l'élément bloquant, c'est l'existence d'un traitement approprié. En ce qui concerne la deuxième ligne, j'avais voté contre. Je crois que les cancérologues, on avait tous voté en faveur de l'accès précoce. La problématique maintenant, c'est : Est-ce qu'on revient sur cette considération qui me semble logique ? Je suis en ligne avec ce que tu dis, Julien. À ce moment-là, il faut qu'on ait une cohérence en ce qui concerne les deux molécules. Je suis un peu gêné sachant que dans quelques mois, on aura le résultat de cette étude comparative.

M. le P^r COCHAT, Président.- À ce sujet, je ne me souviens plus si pour GAVRETO, on avait un plan de développement dans un délai à peu près équivalent.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a un plan de développement équivalent aujourd'hui, mais la disponibilité des données de l'étude pour GAVRETO, c'est fin 2024. Les deux sont conditionnels, les deux ont des phases III en cours, avec un décalage d'un an entre les deux. Le plus proche, c'est celui dont on discute aujourd'hui.

M^{me} le D^r BASSE.- En effet, j'ai bien entendu ce qu'a dit Sylvie. On sait que ce sont des essais de phase I/II non comparatifs avec toutes les limites dont on a parlé. Malgré tout, je voulais appuyer sur les signaux d'efficacité, qui nécessitent en effet d'être confirmés, mais pour moi, une durée médiane de réponse de 20 mois avec une durée médiane de PFS de 22 mois chez ces patients dans les essais qui ont été présentés là, les patients mutés RET n'ont pas un meilleur pronostic que les autres. Cela reste des cancers bronchiques à petites cellules métastatiques, donc en première ligne, on leur donne de la chimiothérapie. Comme l'a dit Serge, on ne sait pas si l'immunothérapie est efficace, et *a priori* non. L'essai IMMUNOTARGET publié en 2019 a regardé rétrospectivement, chez tous les patients qui ont eu un cancer du poumon non à petites cellules, ceux qui ont de l'immunothérapie première, deuxième ou troisième ligne. On se rend compte que ceux qui ont une mutation ciblables qui répondent un peu à l'immunothérapie, sont les BRAF, les EGFR, les KRAS, mais chez tous les autres, l'immunothérapie ne marche pas. Dans cet essai IMMUNOTARGET, les mutés RET avaient eu de l'immunothérapie en première, deuxième ou troisième ligne. La médiane de durée de réponse était de deux mois en première, deuxième ou troisième ligne.

Rétrospectivement, ce ne sont pas des comparaisons comme nos méthodologistes le souhaiteraient, mais je pense qu'il y a des signaux positifs, une durée médiane de réponse de 20 mois. On sent qu'il y a peut-être un signal d'efficacité. On attend les résultats de l'analyse intermédiaire avec impatience. L'accès précoce n'a pas été accepté donc pour l'instant, la molécule n'est pas accessible. Je ne sais pas ce qu'il faut faire dans l'entre-deux. Je voulais rappeler que pour moi, les données sont encourageantes pour une potentielle efficacité qu'on attend d'être confirmée avec des données plus robustes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sophie.

M^{me} KELLEY.- Pour rectifier, c'est GAVRETO qui a retiré sa demande de remboursement et non RETSEVMO. RETSEVMO est en cours de négociation de prix, c'était l'inverse.

Pour vous rappeler vos évaluations, en deuxième ligne, vous avez vu ces deux produits-là. Vous avez donné des avis conditionnels, un SMR conditionnel dans l'attente des résultats de la phase III de la

première ligne.

M. le D^r PERON.- Il est en cours de négociation de prix depuis 2021 alors ?

M^{me} KELLEY.- RETSEVMO, oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas inhabituel. J'avais deux questions à Serge. Sur les commentaires faits par Jean-Pierre, Jean-Pierre a signalé deux choses. D'une part, le fait qu'il y avait des recommandations qui incluaient RETSEVMO. Serge, est-ce que tu peux nous dire si on sait sur quoi ces recommandations l'ont inclus ?

L'autre, c'est plus un commentaire qu'autre chose. La HAS a validé le remboursement de la recherche de la mutation RET. Je me souviens de la discussion qu'on avait eue au niveau du collège. Je suis mal à l'aise par rapport à ce que Serge a dit et ce que Clémence vient de redire, c'est-à-dire le virus pathogène de la mutation RET pour lequel vous avez l'air tous les deux d'accord pour dire que cela n'a pas beaucoup de valeur. Il me semblait que quand on en avait parlé au niveau du collège, les données étaient plus favorables que ce que vous dites.

M. le D^r KOUZAN.- En ce qui concerne les guidelines, c'est dans les guidelines NCCN, mais le NCCN applique tout de suite les résultats des études positives. Ils sont extrêmement « libéraux ». Ce n'est pas une critique. En ce qui concerne les guidelines AURA, ils ont acté le fait qu'on a admis au remboursement la deuxième ligne.

Pour revenir à ce que veut dire RET, les cancers du poumon sont tous des cancers de pronostic catastrophique, qu'on ait une mutation ou pas. Quand on a une mutation, on a la possibilité d'avoir un levier qui n'existe pas sur les autres cancers non mutés. La question, c'est : Est-ce que RET confine un surcroît de mauvais pronostic ou pas ? Compte tenu du faible nombre des cohortes de suivi, les résultats montrent que pour le moment, RET ne donne pas un surcroît de mauvais pronostics. Cela ne dit pas que le cancer est moins agressif et moins mortel. On est neutre en ce qui concerne le risque par rapport aux autres cancers non mutés RET. Par contre, le fait de disposer d'un produit qui agit électivement est un *a priori* favorable au regard de l'historique de tous les traitements TKI qu'on a vu passer depuis une dizaine d'années.

La problématique globale de tous les TKI, c'est combien de temps y a-t-il cette efficacité élective dans la mesure où dans le cancer du poumon, il y a une énorme hétérogénéité clonale et que les mutations d'échappement arrivent comme les mutations de bactéries sur des traitements antibiotiques. Pour le moment, la durée de la réponse n'est pas connue pour le RET. On sait que cela répond initialement avec un taux de réponse tout à fait correct, 60 % en deuxième ligne, 80 % en première ligne. On ne peut pas dire que le RET ne fait rien. En l'occurrence, en ce qui concerne la valeur pronostic du RET, pour le moment, c'est neutre. Ce n'est ni moins ni mieux que les autres cancers du poumon. Par contre, on sait que l'immunothérapie chez les cancers mutés RET ne marche pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce qui quelque part est un élément pronostic, mais indirect. François.

M. le D^r LACON.- Je suis gêné sur ce dossier parce que j'ai l'impression que sur le plan qualité des données scientifiques, on n'a pas beaucoup d'éléments et les votes en accès précoce ont confirmé nos décisions. Du coup, j'ai l'impression d'être payé par une décision antérieure sur un autre produit. J'ai l'impression que l'argument est de dire que l'on a pris une décision sur le produit concurrent, donc on est coincé par rapport à notre décision d'aujourd'hui. Sur le plan de la méthode, je ne suis pas très à l'aise pour prendre la décision en sachant que dans six mois, on aura l'essai de phase III qui nous manque clairement pour prendre une décision aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je laisse Serge répondre, mais les données sont vraiment comparables. Je ne suis pas choqué par le fait que l'on adopte le même raisonnement.

M. le D^r KOUZAN.- En ce qui concerne la qualité des données, Pierre a raison. C'est un dossier de 69 patients non comparatifs. C'est au niveau zéro de la méthodologie.

M. le D^r LACOIN.- On ne peut jamais remettre en cause une décision antérieure. Sur le plan de la méthode, si on considère qu'on est au niveau zéro de la méthodologie, je ne vois pas pourquoi on mettrait un SMR important.

M. le D^r KOUZAN.- La question, c'est : Est-ce qu'un SMR insuffisant ?

M. le D^r LACOIN.- Pourquoi on ne met pas un SMR insuffisant ? C'est cela, ma question.

M. le D^r KOUZAN.- Notre questionnaire, nous prescripteurs, c'est qu'il y a un *a priori* d'activité important, donc on est gêné de ne pas pouvoir mettre la molécule à disposition des patients en attendant la confirmation des résultats. Personnellement, je regrette que l'accès précoce ait été refusé, mais le vote était ce qu'il était.

M. le P^r COCHAT, Président.- On prend encore deux questions, Sylvie est chef de projet. Après, je suis désolé, Étienne et Albert, on sera obligés d'avancer. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je veux revenir sur ce que tu viens de dire, sur l'*a priori* d'activité. Par rapport à ce que l'on voit parfois sur les essais de phase II non comparatifs, là, c'est un essai de phase II non comparatif dans lequel le sous-groupe sélectionné l'a été *a posteriori*, sans aucune hypothèse sur l'efficacité du produit. Pour moi, le niveau de preuve est en deçà de celui d'un essai de phase II qui aurait ciblé au moins l'une des cohortes complètes de ces six cohortes de l'essai. Là, c'est une sous-cohorte qui n'était pas prévue au départ. Ce que tu appelles efficacité ou activité *a priori* me semble questionnable, si je peux utiliser un anglicisme. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame le chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je veux rappeler qu'on est quand même en première ligne de traitement. On a parlé du registre IMMUNOTARGET. On a vu en 2017 KEYTRUDA sur un essai de phase III versus chimiothérapie, KEYTRUDA chez les patients PDL1 $\geq$ à 50 % sur un niveau de preuve d'essai contrôlé randomisé versus chimiothérapie. En première ligne, on ne peut pas dire qu'on n'a eu que des produits à un niveau de preuve équivalent.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va voter. Ce sera notre premier vote, comme je vous l'avais annoncé la dernière fois. On inclut d'emblée la notion de SMR insuffisant ou pas insuffisant, mais on vote d'emblée le niveau de SMR qui inclut le SMR insuffisant qui correspond d'ailleurs à la proposition de Serge en du bureau. On peut y aller.

M^{me} KELLEY.- Pierre, d'abord le SMR et dans un second temps l'ASMR ou est-ce que tu veux qu'on vote tout d'emblée ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Si on vote insuffisant, il faut donner une ASMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut voter en deux fois.

M^{me} KELLEY.- On va voter pour le niveau de SMR. Vous avez les quatre choix : insuffisant, faible, modéré ou important.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 20 voix pour un SMR insuffisant, 2 voix pour un SMR faible.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne va pas plus loin.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pierre, on était sur la première ligne, mais comme la nouvelle indication d'extension inclut également la deuxième ligne et qu'on avait de nouvelles données actualisées de deuxième ligne, il faudrait revoter également sur la deuxième ligne de traitement et plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sans faire un miroir, on fait un deuxième vote.

Une chef de projet, pour la HAS.- Exactement en rappelant qu'il avait été voté un SMR faible et une ASMR V au précédent vote de 2020 dans cette ligne de traitement.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne vois pas de raison de modifier ce vote.

M^{me} KELLEY.- On propose de voter maintien ou pas maintien si cela vous va.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 21 voix pour le maintien et une abstention.

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