



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. Audition inscription : TABRECTA 150 - 200 mg (capmatinib) (CT-19918) NOVARTIS PHARMA S.A.S.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à TABRECTA. Bonjour Messieurs, Mesdames de NOVARTIS. On va revoir le dossier TABRECTA qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, on vous donnera 15 minutes précises de présentation et on aura 10 minutes d'échanges.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez entendre dans un instant le laboratoire NOVARTIS pour son produit TABRECTA, capmatinib, pour lequel la CT a rendu un avis le 14 décembre 2022, un avis défavorable au remboursement chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec la mutation qui entraîne le saut de l'exon 14, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

La commission avait pris en compte le faible niveau de preuve de démonstration des résultats issus d'une étude de phase II non comparative multi-cohorte, les données disponibles d'une comparaison indirecte qui présentaient des biais majeurs, les données limitées sur la valeur pronostic et prédictive de la mutation nette exon 14, le profil de tolérance du produit qui a été marqué par une proportion d'événements indésirables de grade ≥ 3 de 70 % et des événements indésirables graves chez environ la moitié des patients et l'interruption prématurée de l'inclusion de l'étude de phase III multicentrique randomisée comparative versus la chimiothérapie, docétaxel, avec 20 patients seulement randomisés sur les 90 patients prévus, alors qu'un nombre significatif de patients a pu être recruté dans une cohorte d'ATU en France.

Je laisse la parole au laboratoire.

M^{me} KAUFFMANN.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Merci de nous recevoir. Je suis Léa Kauffmann, responsable de l'accès au marché chez NOVARTIS. Je suis accompagnée du Docteur Alexandru Buturuga, médecin responsable des produits en oncotoracique, de Madame Marion Siciliano, expert accès au marché, et du Professeur Alexis Cortot, chef du service pneumologie et oncologie thoracique du CHU de Lille.

Comme cela vient d'être évoqué, la commission a émis un avis défavorable au remboursement pour TABRECTA dans l'indication des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec une mutation METex14 après échec d'un traitement par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. Dans le cadre de cette audition, nous sollicitons la réévaluation du SMR en niveau faible pour permettre un remboursement de cette molécule dans l'indication de l'AMM.

Je laisse la parole au Professeur Cortot qui va partager avec vous son expérience de la prise en charge de ces cancers bronchiques non à petites cellules avancées présentant une mutation METex14 et sa vision de l'intérêt de TABRECTA.

M. le P^r CORTOT.- Bonjour à tous. Je m'appelle Alexis Cortot, chef du service de pneumologie et oncologie thoracique au CHU de Lille. Je travaille également dans un laboratoire de recherche dont la thématique principale est le récepteur MET. Voici mes liens d'intérêt.

Pour commencer, je voudrais rappeler le contexte de la prise en charge des cancers du poumon à l'heure actuelle. Vous savez qu'on ne se contente plus aujourd'hui de distinguer les cancers du poumon en fonction de leur type histologique, non à petites cellules versus petites cellules, ni même en fonction du sous-type histologique adénocarcinome versus épidermoïde pour les non à petites cellules. On les

distingue en fonction des altérations moléculaires principales qui les caractérisent, ce qui nous permet d'arriver à une stratification assez fine telle que vous la voyez sur cette figure.

En termes de prise en charge, on peut néanmoins simplifier la prise en charge en distinguant deux grandes catégories de patients :

- La première catégorie de patients correspond aux patients chez qui on n'a pas identifié de mutation ou certaines mutations, comme les mutations KRAS. Cela concerne la grande majorité des patients. Ces patients sont généralement des fumeurs. Pour ces patients, le traitement repose avant tout sur l'immunothérapie, en particulier pour les patients qui expriment fortement PDL1 et sur la chimiothérapie.
- La deuxième catégorie de patients représente en France 25 % de nos patients. Ce sont les patients chez qui on va identifier ces addictions oncogéniques : mutations EGFR, réarrangement ALK, réarrangement ROS1. Ce sont généralement des non-fumeurs pour lesquels le traitement repose sur les thérapies ciblées. Généralement, l'immunothérapie est moins efficace chez ces patients.

Aujourd'hui, on s'intéresse aux patients porteurs de mutations METex14 qui représentent environ 3 à 4 % des cancers bronchiques non à petites cellules. Il est important d'avoir en tête que ces patients sont différents des patients atteints de cancer du poumon non sélectionné tout-venant :

- La principale caractéristique qui les distingue des autres patients atteints de cancer du poumon, c'est leur âge, puisqu'ils ont en moyenne dix ans de plus que les patients atteints de cancer du poumon non sélectionnés, avec une médiane d'âge qui se situe à environ 75 ans et avec toutes les comorbidités qui accompagnent cet âge élevé. C'est donc une population fragile.
- Par ailleurs, l'autre caractéristique de ces patients, c'est la proportion relativement élevée de patients non-fumeurs, 50 % de non-fumeurs, ce qui est plus élevé que dans une population non sélectionnée et moins que chez les EGFR ou les ALK réarrangés. Ces deux caractéristiques, l'âge et le statut non-fumeur, sont associées généralement à une moindre sensibilité à l'immunothérapie.

La troisième caractéristique, c'est un cancer de mauvais pronostic, avec une survie globale médiane au stade métastatique de l'ordre de 11 à 12 mois pour ces patients, sans qu'on puisse définir si ce mauvais pronostic est lié à la mutation en elle-même ou aux caractéristiques cliniques péjoratives de ces patients, notamment leur âge et leur fragilité.

Voilà une représentation schématique des différentes options thérapeutiques disponibles ou évaluées pour les patients METex14. Aujourd'hui, on recherche les mutations METex14 en routine au diagnostic. Ce n'était pas le cas il y a encore quelques années. Cela explique pourquoi on ne dispose pas de données historiques d'efficacité des traitements standards pour les patients METex14 puisque ces mutations n'étaient pas recherchées. Aujourd'hui, il n'y a pas d'éléments qui remettent en question la

place de la première séquence thérapeutique pour ces patients, qui repose sur la chimiothérapie et l'immunothérapie généralement données de façon concomitante, mais parfois, elles peuvent être données de façon séquentielle, souvent immunothérapie puis chimiothérapie à base de sels de platine pour les patients qui expriment fortement PDL1 ou chimiothérapie puis immunothérapie. Il n'y a pas de remise en question aujourd'hui de cette première séquence de traitement de chimio-immunothérapie pour ces patients.

En revanche, la progression sous chimio-immunothérapie, les options sont plus limitées. L'option pour laquelle on dispose d'une AMM et d'un accès, c'est le docétaxel, TAXOTERE que vous connaissez. Vous en connaissez aussi les limites en termes d'efficacité avec un taux de réponse de l'ordre de 10 % et une tolérance souvent médiocre (troubles digestifs, asthénies, toxicité hématologique), donc un retentissement important sur l'état général. On ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance du docétaxel pour les patients METex14, pour les raisons que j'expliquais avant. Du fait de l'âge avancé de ces patients et de leurs comorbidités, on peut raisonnablement penser que l'efficacité et la tolérance ne seront pas meilleures que dans une population non sélectionnée. Je n'ai pas d'éléments pour dire si elle serait moins bonne, mais on peut supposer qu'elle n'est pas meilleure.

Le docétaxel est une option qui paraît souvent inappropriée pour ces patients, donc les thérapies ciblées sont une alternative intéressante. Aujourd'hui, on ne dispose que du crizotinib, une molécule qui ne dispose pas d'AMM dans cette indication et à laquelle on a accès dans le cadre d'une prescription compassionnelle, l'ex-RTU, donc pas de vocation à un accès pérenne à cette molécule. Par ailleurs, sur le plan médical, le crizotinib est une thérapie ciblée qui cible différents récepteurs, MET, ALK, ROS et qui montre des signaux d'efficacité inférieurs à ceux qu'on observe avec les thérapies ciblées spécifiques de MET, puisque les taux de réponse étaient de 32 % pour des patients traités en première ou en deuxième ligne, alors qu'avec les thérapies ciblées spécifiques de MET, comme le capmatinib, le taux de réponse en deuxième ligne était de 40 à 50 % et montait jusqu'à 60 % en première ligne.

Les données d'efficacité du capmatinib résultent de l'étude GEOMETRY MONO-1 de phase II qui a comporté plusieurs cohortes. Je me focalise sur les cohortes de patients prétraités, celles qui nous intéressent. Le taux de réponse variait de 40 à 51 % et la survie en progression médiane de 5,4 à 6,9 mois, avec des effets indésirables, principalement des œdèmes des membres inférieures et des anomalies biologiques, effets indésirables qu'on arrive à gérer soit avec les traitements symptomatiques pour les œdèmes, soit pour les œdèmes et les anomalies biologiques, avec les réductions de doses. Ce sont donc des effets indésirables gérables malgré la fragilité et l'âge avancé de ces patients.

Nous aimerions disposer de données comparatives. Il faut souligner qu'il y a eu un effort pour essayer de générer de telles données avec une étude de phase III GEOMETRY-3 qui comparait capmatinib au docétaxel. Cette étude a été arrêtée précocement, non pas à cause d'un signal de toxicité négatif du capmatinib, mais à cause de difficultés de recrutement. En plus de deux ans de recrutement, seuls 22 patients ont été inclus dans les 69 centres ouverts. Même en France où il y avait sept centres ouverts, deux patients seulement ont été inclus. Ces difficultés de recrutement sont probablement liées à la réticence des investigateurs et des patients à inclure ou à être inclus dans cette étude où les patients sont exposés au docétaxel qui apparaît comme une option thérapeutique trop lourde au vu de sa faible efficacité pour ces patients fragiles et âgés. Par ailleurs, le capmatinib est devenu disponible dans un certain nombre de pays, notamment en France à travers l'ATU.

L'ATU a inclus beaucoup de patients. Au total, plus de 450 patients ont été inclus dans cette ATU, majoritairement des patients porteurs de mutation METex14. Cela souligne l'attente et le besoin d'avoir accès à cette molécule. Les données de cette ATU ont été exploitées dans le cadre d'une étude menée par l'IFCT, l'Institut Francophone de Cancérologie Thoracique, sur 146 patients, avec des

données qui reflètent les caractéristiques de ces patients dans la vraie vie :

- un âge médian de 75 ans ;
- un tiers des patients avec un état général altéré PS2 ou plus ;
- un tiers des patients avec des métastases cérébrales ;
- la moitié de patients traités en troisième ligne ou plus.

Ce sont des caractéristiques cliniques péjoratives par rapport à ce que l'on avait vu dans l'étude GEOMETRY MONO-1. Malgré ces caractéristiques cliniques plutôt péjoratives, le taux de réponse était très proche de celui observé dans GEOMETRY MONO-1 avec un taux de réponse à 55 % et une survie sans progression médiane proche également à 4,8 mois. Dans l'analyse des sous-groupes péjoratifs, on retrouvait l'efficacité même chez les patients particulièrement âgés, les patients à l'état général altéré, les patients porteurs de métastases cérébrales ou ceux traités en troisième ligne ou plus. On retrouvait ce signal d'efficacité. En termes d'effets indésirables, on retrouvait les œdèmes tels que décrits dans le GEOMETRY, pas de mauvaise surprise en termes de toxicité.

En conclusion, le point important pour la discussion et le débat, c'est qu'il s'agit d'une population particulière avec des caractéristiques cliniques très particulières, notamment une fragilité liée à l'âge et aux comorbidités associées à cet âge avancé que l'on n'a pas l'habitude de voir lorsque l'on parle de thérapie ciblée. On a plutôt en tête des patients plus jeunes. Les patients ALK et EGFR sont généralement des patients plus jeunes. Là, c'est l'inverse. On a affaire à des patients plus âgés, donc plus fragiles. Les options thérapeutiques en deuxième ligne ou plus sont limitées pour ces patients. Le docétaxel, soit les patients ne sont pas éligibles au docétaxel, soit il y a une crainte importante d'aggraver l'état du patient avec le docétaxel pour un bénéfice très limité. Le crizotinib n'est pas une solution satisfaisante dans la mesure où il n'y a pas d'AMM. Il n'y a pas d'accès pérenne à cette molécule et un bénéfice qui semble inférieur à celui des thérapies ciblées spécifique de MET.

Le capmatinib donne un taux de réponse de l'ordre de 40 à 50 %, confirmé dans une étude de vie réelle française, avec un profil de tolérance qui, s'il n'est pas idéal et parfait, reste néanmoins plus adapté à la fragilité de cette population. En tant que clinicien, chez ces patients quand on a passé cette première séquence thérapeutique de chimiothérapie, on est dans une situation d'impasse où le recours au docétaxel n'est souvent pas une option et le recours au crizotinib n'est pas satisfaisant pour les raisons que j'ai évoquées. C'est pour cela que je suis là pour défendre cette demande et souligner le besoin et l'attente de cette molécule. Je suis disposé pour en discuter avec vous. Merci.

M^{me} KAUFMANN. - Merci Professeur. Pour conclure, compte tenu :

du besoin médical important souligné chez les patients METex14 en deuxième ligne et tout particulièrement au-delà ;

- de la réponse apportée par le capmatinib dans GEOMETRY MONO-1 confortée par les données issues de l'étude en vie réelle CapMATU ;
- et de l'absence d'alternatives thérapeutiques pérennes dans le droit commun ;

NOVARTIS revendique pour TABRECTA un SMR faible et une ASMR V dans l'indication de l'AMM.

Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Merci pour le respect du temps. Je donne la parole à Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci de votre présentation très claire. C'est plus un commentaire que je fais. Je vais demander votre avis. C'est pour moi l'un des dossiers caricaturaux du fait que le fait d'avoir un accès précoce à un médicament – accès précoce justifié sur une présomption d'efficacité mais sur laquelle on n'a pas les preuves méthodologiques de l'étude – on se rend compte de la concurrence qui arrive avec l'étude de phase III qui seule pourrait nous donner l'intensité de l'effet et confirmer cette présomption. Vous nous dites qu'on a arrêté cette phase III parce que tous les patients ont été mis en ATU pour des raisons que j'entends. Finalement, on est confronté à une situation dans laquelle on ne peut pas répondre définitivement à la question de l'intérêt et l'importance de l'intérêt de ce médicament.

M. le P^r CORTOT.- Je comprends tout à fait la remarque. Elle est juste. Les difficultés de recrutement sont en partie liées à l'accès à la molécule par d'autres moyens. Elles ne sont pas uniquement liées à cela, elles sont aussi liées au fait que c'est un essai clinique et que du fait de l'âge avancé des patients, un certain nombre de patients ne sont pas éligibles à l'essai à cause de tous les critères classiques des essais. Les comorbidités qui sont souvent des critères d'exclusion d'un certain nombre d'essais, les interactions médicamenteuses, etc. font qu'un certain nombre de ces patients, de toute façon, n'étaient pas éligibles à l'essai.

La question du bras contrôle du docétaxel posait problème très certainement. Même s'il n'y avait pas eu d'accès au capmatinib en France à cette époque-là, est-ce qu'on aurait probablement plus inclus dans l'étude, mais suffisamment inclus dans l'étude, ce n'est pas sûr parce que ce sont des patients qu'on a réellement peur d'aggraver en les exposant à une nouvelle ligne de chimiothérapie s'ils sont éligibles, ce qui n'est pas toujours le cas. Votre remarque est juste sur le fait que cela a participé aux difficultés de recrutement, mais je crois qu'on aurait eu des difficultés de recrutement – d'ailleurs, on l'a vu dans d'autres pays qui n'avaient pas accès – du fait des caractéristiques particulières de ces patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Clémence Basse.

M^{me} le D^r BASSE.- Bonjour. Merci pour cette présentation. J'ai bien compris que les patients cibles sont une population plus âgée. D'ailleurs, dans l'essai de la cohorte CapmATU, ils sont âgés, 70 ans, avec un *performance status* ≥ 2 avec une survie en progression de cinq mois d'après l'étude de phase II GEOMETRY MONO-1. Ce sont des patients âgés, fragiles et comorbides, chez qui dans 75 % des patients, on a des effets indésirables de grades 3 ou supérieurs, dont les principaux sont des œdèmes ou des troubles biologiques. Les patients sont âgés et fragiles. Soit on leur fait du docétaxel, mais cela semble trop lourd, on hésite à le leur donner. Soit on leur donne du capmatinib pour contrôler la maladie, mais avec des œdèmes volumineux, grade 3, ou d'autres toxicités. Chez des gens âgés et fragiles, quelle est la qualité de vie ? On ne sait pas trop, mais comme on n'a pas l'essai de phases III, on aura du mal à voir les effets d'efficacité avec un groupe comparatif. Pour les données de tolérance et de qualité de vie, je me pose la question : Quel est le vrai bénéfice du patient avec ces toxicités de grade ≥ 3 chez 75 % des patients ? C'est ma vraie interrogation. Est-ce qu'on fait du bien aux patients avec cette molécule, comparativement à une abstention thérapeutique ou des soins de support, comme une chimiothérapie plus légère que le docétaxel ?

M. le P^r CORTOT.- Je comprends la remarque. On a 70 ou 75 % d'effets indésirables de grade ≥ 3 chez ces patients. Il y a plusieurs éléments. Quand on regarde les effets indésirables de grade ≥ 3 reliés au

traitement, on tombe à 50 %. Il y a un différentiel déjà très important entre tous les effets indésirables rapportés et ceux reliés au traitement, qui est probablement lié à l'âge, aux comorbidités et à la fragilité de ces patients. Il y a un certain nombre d'effets indésirables qui surviennent chez ces patients du fait de leur âge. Ils font des complications qui n'ont pas de rapport avec le traitement, mais un rapport avec leur comorbidité. On voit un différentiel entre tous les effets rapportés et les effets rapportés reliés au traitement plus important que ce que l'on a l'habitude de voir.

L'autre point, c'est que le type d'effets indésirables de grade ≥ 3 , ce sont les œdèmes ou les anomalies biologiques. Les anomalies biologiques, c'est l'élévation de la créatinine qui n'est pas liée à une vraie insuffisance rénale, mais à des inhibitions de certains transporteurs qui provoquent une fausse élévation de la créatinine sans que cela altère la fonction rénale. Globalement, ces effets biologiques n'ont pas de retentissement sur la qualité de vie des patients pour répondre à votre question. Les œdèmes, c'est variable. Il y a rarement des œdèmes de grade 3. Ils restent minoritaires, moins de 10 % de la population. Cela arrive et dans ce cas-là, on a des œdèmes importants qui peuvent remonter très haut. C'est là qu'on a recours aux réductions de doses. Les réductions de doses sont assez efficaces. Cela ne fait pas disparaître complètement les œdèmes, mais cela les diminue tout de même assez nettement. Pour les effets indésirables de grades 1-2, les œdèmes de grade 1-2, d'habitude, les traitements symptomatiques sont suffisants.

En pratique, la qualité de vie avait été évaluée, mais pas de façon randomisée. L'impact sur la qualité de vie, tel que je le perçois et tel qu'il avait été évalué dans GEOMETRY, est assez faible. L'impact péjoratif est assez faible puisque généralement, on arrive à régler ce problème d'œdème.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Julien Péron.

M. le D^r PERON.- J'aurais aimé avoir votre avis sur l'étude de comparaison indirecte qui avait été menée et qui, il me semble, n'était pas très convaincante sur le bénéfice du capmatinib. Est-ce que vous sauriez commenter ou discuter les résultats de cette comparaison indirecte ?

M. le P^r CORTOT.- C'est vrai que cette comparaison indirecte, c'était une tentative pour essayer de générer des données comparatives. On voit bien qu'il y a une attrition énorme entre les dossiers de départ et ce que l'on arrive à recueillir à l'arrivée. On arrive à une vingtaine de patients. Cela me paraît trop peu pour tirer des conclusions à partir de cette méthodologie-là. On sait la valeur limitée des comparaisons indirectes, *a fortiori* avec une telle attrition et un si faible nombre de patients. On ne peut pas réellement tirer de conclusion de cette étude.

M. le D^r PERON.- Je suis d'accord avec vous, mais comment vous expliquez qu'il y ait peu de patients pour réaliser cette comparaison indirecte, notamment quand on voit le nombre de patients rien que dans l'ATU française. Ces patients existent. J'ai du mal à comprendre.

M. le P^r CORTOT.- À l'époque où la comparaison a été lancée, il n'y avait pas encore les données de l'ATU, donc on ne pouvait pas avoir accès aux données des patients français. C'est pour cela que le laboratoire s'est tourné vers cette cohorte américaine. Le problème, c'est que les mutations nettes ne sont pas recherchées depuis très longtemps. Cela ne fait quelques années que les mutations nettes sont recherchées. Quand on va chercher dans les dossiers, on a assez peu de patients mutés nets puisqu'on ne dispose pas de cette donnée depuis très longtemps.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais rappeler les bases sur lesquelles à notre grand regret – parce que je suis prescripteur, je suis le premier à regretter que cette molécule ne puisse pas être disponible – que quand on prend les tailles d'effets qu'on peut supposer, que ce soit sur la durée de la SSP qui est de

quelques mois, même si c'est vrai que la comparaison indirecte porte sur peu de sujets, mais il n'y a pas de différence majeure dans ce que l'on peut aligner côte à côte en termes de survie entre les non-traités et les traités. D'un côté, on a l'impression que la taille de l'effet est médiocre. D'autre part, dans tous ces dossiers de TKI, on donne des AMM conditionnels et on attend une confirmation avec une étude comparative. Là, on nous dit qu'il n'y aura pas d'étude coopérative alors qu'il y a 200, 250 patients qui ont été inclus en un laps de temps assez court rien qu'en France. On est plus que frustré sur le fait qu'on n'aura jamais de réponse. Je ne comprends pas pourquoi on ne peut pas mettre en place une étude comparative en laissant la liberté aux prescripteurs de mettre TAXOTERE ou autre chose versus ce traitement ciblé pour lequel on a certes un taux de réponse qui n'est pas dans la ligue supérieure, mais peu importe, parce qu'il y a d'autres médicaments par exemple anti-ALK qui sont dans la même fourchette de taux de réponse, mais pour lesquels la durée de la réponse, facteur clé qui va impacter sur la survie, sans parler de la qualité de vie, pour lequel le peu de données que l'on a n'est pas en faveur d'une longue durée de réponse. On n'a aucun argument pour avoir une projection théorique sur la durée de la réponse et le bénéfice réel du patient.

M. le P^r CORTOT.- Je vous trouve assez dur avec les résultats. C'est vrai que le taux de réponse est, comme vous l'avez souligné, dans la fourchette basse des thérapies ciblées, mais tout de même de l'ordre de 50 %. Sans faire de comparaison indirecte par rapport à la seule alternative ayant une AMM qui est le docétaxel, on est sur des valeurs nettement plus élevées. C'est pareil pour la survie sans progression. Pour une population non sélectionnée pour le docétaxel, on est sur des médianes de survie sans progression de l'ordre de 2,5 à 3,5 mois. On ne dispose pas des données pour les patients METex14. Beaucoup de ces patients, de toute façon, ne sont pas éligibles au docétaxel. J'entends l'idée de faire une étude nouvelle, mais cela voudrait dire quasiment une étude contre placebo. Éthiquement, il serait très compliqué de proposer une étude de ce type à des patients alors qu'on a une molécule qui donne 50 % de taux de réponse et cinq mois de survie sans progression. Je crains qu'on n'arrive pas plus à recruter dans une telle étude. Bien sûr, on revient sur la problématique évoquée initialement de la temporalité de cette étude par rapport à l'accès à la molécule, mais je trouve qu'on a un signal d'activité réelle de cette molécule. Vous l'avez constaté aussi. On est très en demande parce que ces patients ont souvent des options thérapeutiques limitées du fait de leur fragilité, que ce soit en deuxième ligne ou même l'accès au docétaxel est souvent impossible. Je serai plus indulgent avec ces résultats d'efficacité qui me semblent montrer un signal d'activité réelle.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord sur le fait qu'il y a un signal, mais la durée de ce signal n'est pas un saut quantique par rapport à la chimiothérapie. C'est la SSP de quatre à cinq mois, ce qui n'est pas énorme comparé au docétaxel.

M. le P^r CORTOT.- Beaucoup de ces patients ne recevront pas le docétaxel. Il faudrait presque la survie sans progression d'un placebo.

M. le D^r KOUZAN.- D'un placebo ou ce que le prescripteur estime recevable. En hématologie par exemple, il y a des essais cliniques où l'option comparée, c'est le traitement au gré du prescripteur.

M. le P^r CORTOT.- Les options qui nous restent ne sont que des options à base de chimiothérapie. Ce serait de la gemcitabine, de la navelbine, des mono-chimiothérapies qui vont donner les mêmes problèmes de toxicité chez ces patients. On est très limités. C'est soit de la chimiothérapie, soit rien.

M. le D^r KOUZAN.- On est limité, mais on peut sortir de l'équipoise. On ne sort pas du tout de l'équipoise.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis obligé de vous interrompre parce que le temps imparti est terminé. Par équité entre les industriels, on est tenu à ce temps qu'on a déjà bien dépassé. Merci beaucoup pour vos présentations et toutes vos réponses à nos questions.

Sylvie, puis Albert.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Je voulais poser la question à Novartis. Est-ce qu'ils avaient un développement prévu dans un autre pays ou par des équipes académiques ou est-ce que rien n'était prévu ? C'était pour Novartis.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je pose la question à Serge puisque c'était le rapporteur. Comment se fait-il que dans la cohorte française où il y a eu 453 patients, il n'y en ait que 146 qui aient eu la mutation METex14 alors que ce traitement n'est efficace que pour ce traitement-là ? Cela veut dire que les praticiens ont utilisé hors indication ou alors ils n'avaient pas encore la mutation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils n'avaient pas la mutation, je crois.

M. le D^r KOUZAN.- Je n'ai pas bien compris la question.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je disais que je suis étonné pour un médicament qui est une thérapie ciblée, si peu ont eu la METex14, un tiers avait la METex14 qui relevait du traitement et tous les autres n'avaient pas la mutation. Ils ne devaient pas avoir ce médicament à la base. J'ai compris que la mutation était mesurée dès le départ, donc dès la première ligne. Là, on est en deuxième ligne, donc ils avaient le temps de le faire avant. Tu me dis si je me trompe. Ensuite, je féliciterai l'Institut francophone de cancérologie parce que c'est rare que dans des résultats d'ATU, on ait une telle exhaustivité et une telle précision des résultats. Cela m'interroge. La première question, Serge, tu dis quoi par rapport à cela ? Comment tu expliques qu'il n'y en ait qu'un tiers qui avait la mutation ? J'ai compris que c'était une routine et qu'on l'a regardé dès la première ligne.

M. le D^r KOUZAN.- Premièrement, ce n'est pas une routine actuellement. Dans les centres de référence, c'est en deuxième ligne. Cela deviendra probablement en première ligne, mais ce n'est pas encore le cas. Deuxièmement, en ce qui concerne l'ATU nominative en France, il y a eu 254 sujets, dont 146 ont été retenus ayant des caractéristiques proches de l'étude princeps.

M. le D^r TRINH-DUC.- Il a mis 453 sur sa diapositive, 453 traités entre juin 2019 et août 2022 dans le cadre de l'ATU nominative, puis l'ATU de cohorte.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le dossier que j'avais étudié, c'est 254. Ce ne sont pas les mêmes chiffres. L'analyse a porté sur les gens qui avaient des caractéristiques proches de l'étude princeps. Ce n'est pas le fait que cela ait été prescrit de manière indiscriminée, c'est simplement une analyse statistique rétrécie sur le profil de l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- On a eu une discussion au bureau là-dessus. C'est triste, on voulait ne pas modifier la décision initiale qui était un SMRI. Je vous avoue personnellement que je n'ai pas été convaincu par la présentation. Elle était bien faite et il l'a bien présenté, mais l'argumentaire restait insuffisant. Pour autant, il y a encore un problème d'accès au traitement.

M. le D^r KOUZAN.- Personnellement, je suis très mal à l'aise parce que c'est un dossier où on n'aura jamais de réponse. Je suis en train de réfléchir en même temps, à moins qu'on trouve un moyen, genre une conditionnalité pour qu'ils nous produisent une étude comparative avec en alternative *Best Supportive Care* ou ce que l'on veut, mais qu'on ait des données de comparaison. Comme ils ont une AMM non conditionnelle, ce que je ne comprends pas non plus, ils ne vont rien faire. Ils vont juste faire une croix sur le marché français. Personnellement, je suis très mal à l'aise.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce serait possible, Sophie, d'envisager... Je n'ai pas d'argument pour changer d'avis, mais comme Serge, j suis embêté de ne pas le prendre du tout.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il nous a dit qu'aucune étude ne serait possible actuellement. On peut dire qu'elle a été mal conçue au départ, on peut dire toutes ces choses-là, mais là, ce qu'il nous a dit, c'est que même si on demande une EPI, on ne l'aura pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le problème, c'est que c'est l'expert qui l'a dit. C'est leur expert. On n'a pas eu l'avis de NOVARTIS là-dessus.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- D'accord, mais si les experts n'incluent pas, cela revient au même.

M. le D^r KOUZAN.- On peut inclure en disant je mets n'importe quoi, je ne suis pas obligé de mettre du TAXOTERE.

M^{me} KELLEY.- Il y a une possibilité qui serait de demander une EPI comparative. C'est la seule façon que je vois d'imposer quelque chose au laboratoire. Si on donne un SMR suffisant, on ne pourra pas imposer une phase III.

M. le P^r COCHAT, Président.- Comparative versus.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Au choix de l'investigateur.

M. le D^r KOUZAN.- Au choix de l'investigateur. Est-ce que l'on peut dire avec une randomisation ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce serait mieux. Je ne sais pas ce qu'en pensent les méthodologiques.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- Pour vous rassurer, il y a une étude en Chine sur *Clinical Trial*. Il y a plusieurs études chinoises. On aura peut-être les résultats un jour.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret, tu penses qu'on ne s'en sortira pas ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- De toute façon, avec la saisine du ministre, vous avez bien dit qu'on pouvait de temps en temps faire des comparaisons indirectes. Là, je trouve qu'elles étaient de mauvaise qualité. Ils pouvaient utiliser les données d'ATU pour essayer d'avoir des données comparatives de vraie vie, comme l'a suggéré Serge. Je ne pense pas que tout soit fermé. On a une vision assez subjective avec tous les mots-clés pour nous faire miroiter l'efficacité et la tolérance possible d'un traitement. On n'a pas d'informations nouvelles par rapport à la première fois. Je vois mal comment modifier notre avis juste sur la base de ce qui a été présenté aujourd'hui. C'est mon opinion. Par ailleurs, je vous rappelle que même sur les données de la cohorte, il ne nous a pas montré les courbes. Les courbes de PFS et de survie montrent qu'en moins de deux ans, tout le monde est mort. Ce n'est pas une révolution thérapeutique.

M. le D^r KOUZAN.- La SSP était de 4,8 mois. De mon point de vue, c'était un des arguments pour mettre le SMRI, mais je me demandais si on ne pouvait pas tordre le bras à l'industriel pour dire : « Amenez-nous des données ».

M. le P^r COCHAT, Président.- On a pris des SPP de cet ordre avec une bonne démonstration. Ce n'est pas la durée qui est rédhibitoire, c'est plutôt la façon de le démontrer.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Un peu des deux. C'est ce qui s'est passé avec les CAR-T cells. La qualité de la démonstration, tu peux espérer que la taille de l'effet, même s'il y a des biais, il reste un effet non négligeable qui permet de parier dessus. Alors que là, comme l'a dit Serge, la taille de l'effet

n'est pas extraordinaire, même dans ce contexte non comparatif. Je trouve que c'est compliqué de changer d'avis. Je pense que le laboratoire, face à un SMRI, aurait pu mettre en avant l'envie d'apporter des informations nouvelles ou des sources de données, ou dire qu'il mettait en place une étude de comparaison indirecte de meilleure qualité. Là, il n'a fait que répéter ce que l'on avait déjà vu précédemment. Je n'ai pas trouvé cela très convaincant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Je ne disais pas cela au vu de ce que le laboratoire a dit, mais dans l'absolu. Monsieur le chef de projet, Catherine, puis on arrête.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais préciser qu'en 2015, on avait un autre produit dans le poumon, le XALCORI dans le poumon dans les ROS. La commission a été confrontée à une situation un peu semblable. Elle n'avait pas un niveau de preuve assez confortable et elle avait demandé une étude post-inscription, une étude comparative. De 2015 à aujourd'hui, on ne l'a jamais vue. Ils ne l'ont jamais réalisé en expliquant que c'est rentrer dans les mœurs et qu'on ne pouvait pas comparer à la chimiothérapie.

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

M. le D^r PERON.- Je suis surprise également sur les inclusions de l'ATU. Normalement, il doit y avoir une mutation. Là, ils en sortent un certain nombre alors que la prescription dit qu'un traitement ciblé, c'est toujours sur une mutation. Ensuite, la comparaison sur une chimiothérapie où on sait qu'elle sera toxique et que ce sont des personnes fragiles âgées que l'on va traiter, c'est compliqué au niveau éthique, mais surtout, est-ce qu'on ne pourrait pas faire une comparaison ? Demander une étude post-inscription, mais pas versus docétaxel ou une chimiothérapie très toxique sur des personnes fragiles et âgées en soins palliatifs. Le soin palliatif, on peut aussi avoir des données qui renversent l'hypothèse qu'en soins palliatifs, on vit peut-être plus longtemps qu'avec un traitement ciblé et une qualité de vie meilleure. Cela peut être demandé sur un SMR conditionnel. Sinon, on ne bouge pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- On pourrait envisager de manière optimale deux hypothèses. Soit on ne bouge pas, je le dis pour ceux qui ne seraient pas d'accord pour le maintien. Si l'on ne maintient pas, on serait de toute façon sur du conditionnel et resterait à définir, si l'on fait du conditionnel par rapport au traitement au choix de l'investigateur ou, comme dit Catherine, du traitement d'entretien.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Le choix de l'investigateur, cela peut être des soins palliatifs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Exactement. En le disant, je me disais que cela pouvait être inclus dans le choix de l'investigateur.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je suis 100 % d'accord avec Catherine. Il y a certaines données qui suggèrent qu'il peut y avoir une amélioration à la fois de la qualité, mais aussi de la quantité de vie chez les patients à qui on propose des soins palliatifs versus des traitements actifs contre leur cancer.

M^{me} le D^r SIMONIN.- Dans la stratégie décennale également, c'est-à-dire de faire de la désescalade thérapeutique et ne pas toujours aller vers des lignes supérieures. Au contraire, privilégier la qualité de vie en fin de vie. 4,8 mois, c'est incrémental en oncologie, mais ce n'est pas miraculeux. En même temps, les soins palliatifs, savoir ce que cela amène au patient et comment il vit sa fin de vie.

M^{me} le D^r BASSE.- Si on le fait, est-ce qu'on impose une date ? Comment cela marche ? Ils doivent revenir ou est-ce qu'on fait comme l'exemple du chef de projet et on laisse traîner cinq ans et il n'y a pas de retour.

M. le D^r TRINH-DUC.- On ne peut pas mettre un calendrier. J'imagine que cela aura été fait comme

cela sinon.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut mettre une date maximum. Sur l'exemple du chef de projet, on est à sept ans, bientôt huit. Non, je pense qu'il faudrait peut-être mettre trois ou quatre ans parce qu'il y a suffisamment de patients. Je sais bien que c'est rare, mais malgré tout, c'est un rare atteignable.

Un chef de projet, pour la HAS.- On avait mis un délai, mais ils sont revenus deux ans après pour nous dire que c'était infaisable, le traitement est rentré dans les mœurs et qu'ils ne vont pas soumettre les patients sous chimiothérapie.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut partir d'un autre principe pour ce produit. Je ne sais pas ce que tu en penses, Sophie.

M^{me} KELLEY.- Réglementairement, on est obligé de mettre un délai de mise à disposition des données. Ensuite, réglementairement, la CT a six mois pour réévaluer le produit au regard des données ou de l'absence de données et en tirer les conséquences.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Si le produit est sur le marché et qu'il ne nous donne pas l'EPI, jusqu'à présent, je n'ai jamais vu qu'on mettait un SMRI après et qu'on arrêta le remboursement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela rejoint ce qu'a dit le chef de projet.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Deuxièmement, demander au cancérologue : « On randomise, je vous donne un nouveau traitement ou je vous mets en soins palliatifs », je ne suis pas sûr que cela soit simple non plus.

M. le D^r PERON.- Je crois sincèrement qu'il vaut mieux le traitement au choix de l'investigateur pour corriger les données sur les soins palliatifs qui ont montré l'amélioration de la survie. L'introduction des soins palliatifs précoces améliorerait la survie, mais en association au traitement anticancéreux. Ce n'est pas une opposition des deux. C'est l'introduction des soins palliatifs précoces.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire a dit que la molécule disponible en ATU empêchait le recrutement des patients. Cela va être exactement la même chose. Le fait que la molécule sera disponible dans le droit commun, il n'y a aucune raison que parallèlement, il fasse le choix d'un essai. On risque de se retrouver avec la même problématique.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai. Surtout si l'expérience montre que l'on ne repassera pas à un SMRI au bout de cinq ans.

M^{me} KELLEY.- Toutes nos demandes d'EPI, quand on est à la frontière entre un SMR suffisant et insuffisant, il faut être prêt, quand on demande l'EPI, à en tirer les conséquences quelques années après. Cela fragilise l'ensemble des dossiers.

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

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Comme ce n'est pas le même qui évalue et comme le temps passe.

M. le P^r COCHAT, Président.- Absolument. Je propose que l'on vote sur le maintien ou pas et on en reparlera s'il le faut.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 15 voix pour le maintien de l'avis, 3 voix contre et 4 abstentions.

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