



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 février 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. VITRAKVI - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous commençons par VITRAKVI avec un expert externe. Elle est dans la salle.

(Véronique Minard-Colin rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Minard. Merci beaucoup d'être avec nous. Le produit va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole, puis au Professeur Alberti, experte interne à la commission. Nous aurons également une contribution d'association de patients de l'UNAPECLE. Je passe la parole au chef de projet.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Minard-Colin en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la réévaluation de la spécialité VITRAKVI (larotrectinib) sous toutes ses formes, que ce soit en gélules ou en solution buvable. VITRAKVI est un inhibiteur de NTRK utilisé par voie orale, qui est actuellement inscrit sur les listes ville et hôpital et dont le périmètre de réévaluation concerne ces deux listes.

Concernant l'indication AMM, VITRAKVI est indiquée en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK

- ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère ;
- et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

Le périmètre de réévaluation concerné est le fibrosarcome infantile et les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute. VITRAKVI a obtenu une AMM centralisée conditionnelle en février 2019 qui est renouvelée chaque année.

Concernant les revendications du laboratoire, il sollicite un SMR important dans le périmètre de réévaluation ainsi qu'une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Concernant un rappel des précédentes évaluations, VITRAKVI a été évalué pour la première fois en juillet 2020 par la commission de la transparence et dans le périmètre du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, il y avait notamment des données de l'étude SCOUT, qui est une étude de phase 1-2 non comparative en pédiatrie, chez des patients ayant une tumeur solide localement avancée ou métastatique, ayant récidivé ou progressé ou n'ayant pas répondu aux traitements disponibles. Il y avait 88 patients inclus dont 79 avec fusion d'un gène NTRK, et au total, il y avait 34 fibrosarcomes infantiles et 21 autres sarcomes des tissus mous.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponses objectives, qui étaient définies comme une réponse complète ou partielle. Parmi les 79 patients avec fusion d'un gène NTRK, il y a 21 patients qui ont eu une réponse complète confirmée et 33 patients avec une réponse partielle confirmée. Concernant des analyses en sous-groupes, il y a eu 32 réponses objectives sur 34 dans le fibrosarcome infantile et 16 réponses objectives sur 20 dans les autres sarcomes des tissus mous. Concernant les limites de l'étude, il avait été identifié de faibles effectifs, une courte durée de suivi et une absence de comparaison formalisée.

À cet effet, la CT avait octroyé à VITRAKVI un SMR modéré dans les fibrosarcomes infantiles et autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, une absence d'ISP, et avait considéré VITRAKVI comme une option de traitement avec une place limitée, notamment dans les fibrosarcomes infantiles en cas d'échec de la chimiothérapie par vincristine et actinomycine dans les formes métastatiques réfractaires ou en rechute et dans les autres sarcomes des tissus mous en cas d'échec des traitements standards pour les tumeurs réfractaires ou en rechute.

La CT avait également demandé des données supplémentaires, notamment via une comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle a minima versus un contrôle historique externe, en particulier dans le fibrosarcome infantile, ainsi que la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France.

La CT souhaitait réévaluer VITRAKVI dans un premier temps à l'aide des données de la comparaison indirecte et s'assurer de la bonne mise en place du registre, et, dans un second temps, lors d'une réévaluation ultérieure, prendre en compte les données du registre qui serait mis en place.

À l'appui de cette réévaluation, le laboratoire a fourni des données actualisées de l'étude SCOUT. Actuellement, il y a 135 patients inclus dont 126 avec fusion d'un gène NTRK. Il y a 49 patients avec des fibrosarcomes infantiles, 40 patients avec d'autres sarcomes des tissus mous et 31 patients avec des tumeurs du système nerveux central. À date, les inclusions sont arrêtées donc les effectifs sont stabilisés.

Concernant le critère de jugement principal, il y avait 35 patients qui ont eu une réponse complète confirmée et 48 ayant une réponse partielle confirmée. Concernant les analyses en sous-groupes, il y a eu 42 réponses objectives sur 49 dans le fibrosarcome infantile et 28 réponses objectives sur 38 dans les autres sarcomes des tissus mous. Il n'y a pas eu de données de qualité de vie et pas de nouveaux signaux détectés de tolérance, et il y a une absence de tolérance à long terme, en sachant que nous sommes en attente d'un retour du laboratoire pour avoir une analyse en sous-groupes notamment sur les réponses complètes et partielles, que nous n'avons pas encore mais que nous devrions avoir dans la journée.

Le laboratoire a également fourni une étude de comparaison externe avec des cohortes historiques. C'est une comparaison entre des patients de l'étude SCOUT et de deux cohortes historiques traitées par chimiothérapie. Ces cohortes émanent de l'institut Curie et d'une cohorte allemande. Elle a été réalisée chez des patients pédiatriques atteints de fibrosarcome infantile et de néphrome mésoblastique congénital avec fusion des gènes NTRK au stade localement avancé ou métastatique. Le critère de jugement principal était le délai avant échec

du traitement. Je laisserai les experts revenir notamment sur ce critère de jugement principal et sur la méthodologie de cette comparaison externe.

Les professeurs Minard-Colin et Alberti ont expertisé le dossier, et comme l'a dit Pierre, il y a aussi une contribution patients de l'association UNAPECLE.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Madame Minard-Colin, c'est à vous.

Véronique Minard-Colin.- J'ai juste une diapositive de rappel sur les sarcomes NTRK à l'âge pédiatrique. Comme vous le savez tous, nous sommes ici dans un large spectre d'entités très différentes puisque le point commun est NTRK et un large spectre d'histologies différentes, avec tout d'abord les fibrosarcomes infantiles qui sont des tumeurs rares, qui représentent moins de 1 % des cancers pédiatriques, donc environ une quinzaine de cas par an en France.

C'est malgré tout le sarcome le plus fréquent des jeunes enfants avant l'âge de 1 an. La classification OMS a reclassé ces vingt dernières années une tumeur que l'on considérait comme très agressive il y a vingt ou trente ans en une tumeur de malignité intermédiaire avec un risque métastatique considéré comme faible, et la survie de ces très jeunes patients avec les traitements standards est très bonne. Pour la plus grande cohorte européenne d'une cinquantaine de patients traités en Europe, la survie était à plus de 94 %.

Le point important dont nous allons discuter sur la méthodologie d'analyse, c'est que nous avons énormément évolué dans nos stratégies thérapeutiques depuis les années 1980. En résumé, dans les années 1980-1990, on considérait ces fibrosarcomes infantiles comme des tumeurs malignes agressives, comme les autres cancers pédiatriques, et ces enfants étaient traités par une chimiothérapie intense, une chirurgie souvent mutilante, parce que ce sont des tumeurs qui se développaient au niveau des membres donc malheureusement il y avait des amputations, et il y avait même quelques équipes qui recommandent une radiothérapie.

Ensuite, on a baissé l'intensité des traitements mais jusque dans les années 2000, on a gardé des chirurgies qui étaient radicales. Je me souviens d'une présentation en 2005 où nous discutons d'un cas comme celui-là, et il était prévu que l'enfant soit amputé. Une des personnes qui me précédait à Gustave Roussy avait considéré qu'elle observait que c'était probablement un peu moins malin que ce qu'on pensait et on s'est donc mis, dans les années 2005-2010, à faire des chirurgies conservatrices, donc moins de chimiothérapie et une chirurgie même incomplète, et on voyait que les enfants pouvaient guérir.

Finalement, dans les années 2010, on a commencé à baisser l'intensité de la chimiothérapie et l'intensité de la chirurgie.

Je reviens sur la diapositive d'avant, j'en reparlerai. Ici, ce sont les fibrosarcomes infantiles, avec une évolution de la stratégie thérapeutique.

Pour les autres sarcomes NTRK, c'est environ 2 % à 3 % des sarcomes, soit pas plus d'une dizaine de cas par an en France, avec une grande variété d'histologies, de grades et de pronostics. Cela peut aller d'une tumeur qu'on appelle « lipofibromatose-like », en tout cas de bas grade, et qui a un pronostic essentiellement local, jusqu'à un sarcome indifférencié de haut grade avec risque métastatique, donc cela porte le même nom, mais avec des entités

très différentes. Bien sûr, la survie de ces patients est dépendante du type histologique, du grade et de la chimiosensibilité.

Si on prend le taux de guérison des sarcomes de haut grade, il peut atteindre 80 % à 85 % avec les traitements standards qui sont la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie, mais bien sûr, pour les formes métastatiques de haut grade, le pronostic est très réservé, avec des survies de moins de 30 %.

Vous l'avez bien compris, dans la stratégie thérapeutique des fibrosarcomes infantiles, il y a eu une grande évolution tant sur la chimiothérapie et son intensité que sur la chirurgie. Le point clé, c'est qu'on ne fait plus de chirurgie mutilante à ces enfants. Aujourd'hui, le standard est que si la maladie est localisée et opérable, on opère, et même quand la chirurgie est incomplète, on arrête le traitement et on fait une simple surveillance. Il y a de grandes chances de guérison.

À l'inverse, si la maladie est localement avancée ou si la chirurgie conservatrice n'est pas possible ou si la maladie est métastatique, il y a deux options. C'est soit une chimiothérapie par vincristine et actinomycine, donc une chimiothérapie sans alkylant, sans anthracycline, peu toxique à long terme, soit une deuxième option qui est celle du NTRK inhibiteur en première ligne.

Le standard vincristine-actinomycine est donc donné à ces très jeunes enfants. On connaît bien la toxicité à long terme. Elle est très faible, peut être éventuellement gonadique chez les petits garçons, mais vraiment limitée. En revanche, cela nécessite de poser une voie veineuse centrale à ces enfants puisque ce sont des perfusions prolongées et ce sont de très jeunes enfants, et il y a d'exceptionnels risques de toxicité aiguë de type maladie veino-occlusive hépatique avec une toxicité endothéliale complexe. Il y a donc une toxicité aiguë limitée mais pas nulle, la nécessité d'une pose de voie centrale et une toxicité à long terme certainement très faible, puisque c'est une chimiothérapie que l'on utilise depuis presque cinquante ans.

Pour les autres sarcomes, ceux qui sont de bas grade, lipofibromatose-like, on propose une chirurgie, si elle peut être non mutilante. En revanche, j'ai eu récemment une patiente qui avait une très volumineuse tumeur sarcome de bas grade NTRK au niveau orbitaire et ethmoïdal, et une chirurgie sans ablation de l'orbite n'était pas possible, donc la vraie question est de savoir ce que l'on peut proposer comme alternative thérapeutique en dehors d'un NTRK inhibiteur.

Par ailleurs, le standard de traitement des sarcomes de haut grade est la chimiothérapie avec des alkylants et des anthracyclines, une chirurgie et une irradiation le plus souvent.

S'agissant de la deuxième question, « existe-t-il des comparateurs cliniques pertinents ? », pour les fibrosarcomes infantiles il s'agit de la chimiothérapie par vincristine-actinomycine, et pour les autres sarcomes, il s'agit de la chimiothérapie alkylants-anthracycline, la chirurgie et la radiothérapie.

Le besoin médical est-il couvert ? Pour les fibrosarcomes infantiles, oui, il est couvert par vincristine-actinomycine qui marche très bien et qui est très actif et efficace, mais il y a une toxicité aiguë de la chimiothérapie et la prise en charge des enfants nécessite une voie

centrale et des hospitalisations. Pour les sarcomes NTRK résistants au traitement standard, il n'y a aucune alternative thérapeutique.

Comme vous le savez tous, du fait de l'extrême rareté de ces pathologies et de l'activité élevée de la molécule, aucune étude randomisée n'est possible et même à l'échelle internationale, vous l'avez bien compris. On travaille complètement à l'échelle européenne et internationale, si vous avez vu les publications dans ces maladies. La question d'une étude randomisée se pose à deux niveaux, d'une part celui de sa non-faisabilité en termes statistiques, mais je ne reviendrai pas dessus, et d'autre part — et je vois que les associations de parents sont là — en termes éthiques, puisqu'on sait que c'est une molécule très active et il est donc très complexe de proposer une randomisation.

Pour les fibrosarcomes infantiles, l'étude qui a été donnée à notre analyse est une comparaison historique. Je crois qu'elle a été demandée à la demande de la commission de la transparence et je pense que c'est probablement la seule chose que l'on pouvait proposer. Cependant, cette comparaison historique compare des patients avec un fibrosarcome infantile avec le même diagnostic NTRK, et il n'y a donc pas de doute sur les patients comparés, mais sur une très large période. Vous l'avez bien compris, la vraie question est celle de l'évolution de la stratégie thérapeutique, donc de l'évolution de la chimiothérapie et l'évolution de la stratégie chirurgicale. C'est-à-dire qu'autrefois on faisait des amputations, et depuis quinze ans on n'en fait plus.

Toute la question est donc de savoir si ce comparateur historique est adapté. Je dirais aussi que nous avons évolué dans notre philosophie de traitement, dans le sens où autrefois, lorsqu'on avait une réponse qui n'était pas de très bonne qualité à la chimiothérapie, on passait à une deuxième ligne. Maintenant, même avec vincristine-actinomycine, on sait que ces patients peuvent avoir une maladie qui répond très doucement, donc on est très tolérant, à la différence des sarcomes de haut grade où on demande une réponse aux différentes étapes d'évaluation.

Les critères de jugement qui sont proposés sont pertinents mais complexes puisqu'encore une fois, nous avons changé nos critères de jugement. Le comparateur historique est donc le moins mauvais que l'on pouvait proposer, mais c'est vraiment très complexe à analyser.

Pour les autres sarcomes, il s'agit donc de la phase 1-2 SCOUT qui vous a été partagée dans ces résultats, et cela confirme avec une cohorte plus large la très bonne activité du médicament, avec un taux de réponse autour de 81 %, de 45 % pour les tumeurs du système nerveux central et autour de 20 % à 30 % de réponses complètes. C'est un médicament qui pour nous, oncologues pédiatres, est tout à fait remarquable. Lorsque nous le donnons à un enfant, nous savons que dans les quelques heures nous allons observer un signal de réponse clinique et dans les quelques jours une réponse volumétrique.

La durée de médiane de réponse n'est pas atteinte mais la PFS est à 50 %. C'est ce que nous connaissons, et nous sommes en train de beaucoup travailler là-dessus, cela veut dire qu'il y a de très bonnes réponses, mais dans certaines histologies, surtout les sarcomes de haut grade, il y a un risque d'acquisition de résistance secondaire, ce qui est le cas dans la majorité des thérapeutiques ciblées, et un risque d'addiction de la tumeur au médicament. Nous avons une PFS autour de 50 % à 3-4 ans, de mémoire.

Ce que l'on peut dire, c'est qu'il n'y a pas de comparateur dans cette phase 1-2, mais en rechute, pour toute chimiothérapie pour tout sarcome de haut grade, nous sommes à peine à des taux de réponse de 30 % à 35 % et des réponses complètes exceptionnelles. Nous sommes donc vraiment devant un médicament très actif et même dans les sarcomes de haut grade.

En termes de tolérance, j'ai traité plusieurs patients avec ce médicament et la tolérance est excellente. J'avais une petite qui était danseuse, qui devait avoir 12 ou 13 ans, qui disait qu'elle avait de petits vertiges de grade 1 mais qui ne l'empêchaient pas de faire de la danse. Vous avez observé les quelques fractures, exceptionnelles mais tout de même. Elles sont ensuite guéries avec une prise en charge adaptée. Il y a une balance bénéfice/risque que je considère comme favorable.

En conclusion, c'est un médicament actif, voire très actif, qui a un impact significatif sur la morbidité. Pour les fibrosarcomes infantiles, une conférence de consensus d'experts internationaux Europe-États-Unis a considéré le larotrectinib comme une option versus la chimiothérapie peu intense. Nous avons eu à Gustave Roussy il y a un mois un tout petit de 5 mois avec un fibrosarcome infantile très volumineux du membre inférieur. Nous avons discuté ces deux options avec la famille, mais la chimiothérapie nécessite une voie centrale, avec un risque de cette chimiothérapie chez le tout petit. Ce sont des tout petits, mais quand même, ils viennent à l'hôpital et ceci n'a rien à voir avec une prise orale d'un médicament qui est en formulation liquide pour les petits et en comprimés pour les plus grands.

Dans la stratégie thérapeutique, je vois que l'avea a été donné pour les fibrosarcomes infantiles ou les sarcomes de haut grade en rechute. Pour nous, c'est une option en première ligne dans les fibrosarcomes infantiles, ce d'autant que nous avons plus de recul sur ce médicament à moyen et court terme chez les tout petits. C'est aussi une option en première ligne pour les sarcomes de bas grade quand ils sont localement avancés ou métastatiques, et en situation de rechute ou réfractaire pour les autres sarcomes de haut grade.

Concernant la population cible, la demande du laboratoire ne concerne que les fibrosarcomes infantiles et les sarcomes NTRK localement avancés ou métastatiques et en rechute ou réfractaires.

Je finis juste par trois notes avant de répondre à vos questions. Ma première remarque est que pour le fibrosarcome infantile, il faut vraiment discuter de cette option thérapeutique en première ligne et non pas en rechute, puisque les rechutes sont exceptionnelles.

Pour les sarcomes avec fusion NTRK, la classe thérapeutique des NTRK inhibiteurs est la seule alternative en cas d'échec des traitements standards.

Je ferai juste un nota bene pour les autres tumeurs, notamment du système nerveux central. Nous discutons hier en RCP d'un patient avec un gangliogliome. Vous savez que ce sont des tumeurs très peu sensibles aux traitements, et quand il y a une fusion NTRK, c'est un médicament qui est tout de même actif, avec des taux de réponse autour de 40 %-45 %.

Il y a vraiment un besoin médical pour ces autres tumeurs, car pour ces patients avec ces tumeurs comme pour les sarcomes NTRK, il n'existe aucune alternative thérapeutique en cas

de rechute ou de maladie résistante et les données disponibles aujourd'hui concernent un nombre plus large de patients et confirment la bonne activité du produit.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Nous allons écouter Corinne Alberti.

Corinne Alberti, membre de la CT.- L'étude qui a été fournie est une comparaison externe par rapport à l'étude SCOUT, qui a été la première étude versée au dossier. L'étude SCOUT est une étude de phase 1-2 qui comportait une recherche de dose limitante et ensuite une phase de suivi des patients une fois que la dose avait été déterminée.

Le comparateur externe a été recherché par une revue de la littérature qui a été assez complète. Le protocole était donné, et cette recherche avait identifié deux cohortes. Il y a la cohorte de Curie, qui devait être intégrée. Il y a une cohorte qui était gérée par des Allemands mais qui est plutôt européenne et comprend plusieurs pays dont la Finlande, l'Allemagne et la Pologne, ainsi qu'une autre cohorte à laquelle ils n'ont pas eu accès pour des raisons juridiques.

Au total, le groupe traitement est le groupe issu de l'étude SCOUT et comportait 51 patients. Le groupe contrôle était formé de la cohorte Tag-n-Trak de l'institut Curie pour 18 patients et de la cohorte européenne gérée par les Allemands pour 29 patients.

Dans la méthodologie, l'objectif principal était de comparer le temps jusqu'à l'échec du traitement médical, qui est un critère composite qui a été défini par un prochain traitement par chimiothérapie, chirurgie mutilante ou radiothérapie ou le décès. Le décès avait été discuté, et comme nous le verrons sur les données, c'est un événement tellement rare que cela n'a pas été choisi de ce fait. En fait, dans les résultats, il n'y avait pas de décès dans la cohorte SCOUT et il y avait seulement 2 décès dans la cohorte européenne. C'est pourquoi le délai jusqu'à échec du traitement a été choisi.

Ils disent que la population de l'étude a été principalement guidée par les considérations de faisabilité et de taille de l'échantillon pour pouvoir assurer une certaine forme de comparabilité, ce qui fait qu'un peu plus d'un tiers de la population de la cohorte externe sont en fait des patients qui ne sont pas en rechute et ne correspondent donc pas strictement au libellé de l'AMM.

Concernant la fusion du gène NTRK, elle était inconnue pour 2 patients et ils ont inclus 3 patients qui avaient un néphrome mésoblastique, donc qui ne correspondaient pas complètement à l'indication du larotrectinib dans cette étude.

Compte tenu du biais d'indication possible, bien sûr, le mode de comparaison a été conditionné par un modèle par score de propension, pour lequel il leur avait été demandé de faire une revue de la littérature sur les facteurs pronostiques. C'est ce qu'ils ont fait. Ils ont étendu leur revue de la littérature et ont donc colligé les variables qui pouvaient être pronostiques.

Je voulais juste dire aussi que leur mode de sélection des cohortes devait être sur un recueil prospectif des données et non pas les cohortes rétrospectives. C'est pourquoi cela avait été limité à seulement deux cohortes.

Deux modèles pour ce score de propension avaient été anticipés. Il y avait un modèle avec trois covariables qui selon la revue de la littérature étaient considérées comme étant pronostiques, à savoir :

- la classification du groupe IRS ;
- l'âge ;
- le délai entre le diagnostic de la maladie localement avancée et l'initiation du traitement.

D'autres variables, dans un modèle plus complet, avaient été envisagées, mais lorsqu'ils ont construit leur score de propension et regardé les propriétés, notamment sur la différence standardisée, le modèle était tellement mauvais qu'ils ont décidé de se contenter du modèle avec les trois variables.

Le modèle de propension utilisé était celui de la méthode par les poids inversés. Dans la comparaison des groupes, il n'y avait pas de différence notable, mais on compare le larotrectinib avec 51 patients versus un groupe externe de 42 patients, donc la qualité du modèle par score de propension est relativement mauvaise, puisque seulement deux variables sur les trois satisfont les conditions sur la différence standardisée mais surtout, lorsqu'on regarde la distribution des scores de propension, en fait il y a très peu de recouvrement entre les deux.

C'est dommage parce que je pensais qu'on allait montrer les courbes. Cette analyse montre un effet du traitement avec un hazard ratio de 0,15 et un intervalle de confiance entre 0,05 et 0,42. Plusieurs analyses de sensibilité ont été proposées, notamment avec stratification du modèle sur la variable qui était peu comparable entre les deux modèles, qui est le stade IRS. Il y a un modèle qui a utilisé l'appariement mais qui a limité le nombre de patients de 94 à une cinquantaine de patients. Il y a des modèles qui ont enlevé les patients qui étaient en première ligne, donc qui n'avaient pas la rechute pour être inclus dans l'étude.

Les analyses sont cohérentes, mais c'est tout ce que l'on peut dire, si ce n'est que dans le modèle on a enlevé les patients qui n'étaient pas en rechute, l'analyse qui est fournie n'est pas une analyse pondérée par les scores de propension.

En total, c'est vrai que ce n'est pas facile, puisque nous avons bien vu la difficulté d'avoir toujours de petits groupes, mais ici l'analyse fournie est quand même beaucoup plus mauvaise [...]. Ce sont vraiment de petits échantillons et les analyses de propension dans les petits échantillons posent toujours problème puisque ce sont plutôt des méthodes qui ont été développées pour de grands échantillons. Il y a un petit nombre d'événements et il y a un temps de suivi qui était extrêmement différent entre le groupe traité et le groupe externe. Sur mon rapport, vous verrez sur la courbe de survie le groupe traité par larotrectinib en rouge, et le groupe externe en bleu.

Vous avez un temps de suivi médian qui est plus court pour le groupe traitement que pour le groupe externe, avec un certain nombre de censures importantes dont une partie est liée à la censure administrative, qui est liée au temps de suivi, mais quand même, un tiers de ces patients a une censure liée au fait qu'ils n'ont pas été évalués, soit parce qu'ils sont perdus de vue, soit parce qu'ils ne sont pas venus à la visite, soit parce qu'il y a eu un retrait de consentement. Il y a donc quand même une perte d'informations importante même sur le groupe larotrectinib.

Par ailleurs, les données ont été recueillies en rétrospectif, donc il y a un certain nombre de données manquantes qui fait que la qualité du modèle a été altérée et c'est aussi en partie pourquoi le modèle complet n'a pu être utilisé. Comme l'a dit l'experte clinique, la sélection de la cohorte externe a débuté dans les années 2000, alors qu'en fait il y a eu des changements extrêmement importants dans la prise en charge dans les dix dernières années. Il y avait également un score moyen de recouvrement qui était inférieur à 0,7.

Il y a donc des résultats certes spectaculaires, mais je dirais que l'intensité de l'effet clinique peut être mise en cause du fait de modalités d'analyse très limitées en termes de validité interne.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Corinne. Nous avons l'association. Je ne sais pas qui présente la contribution. Fatiha ?

Fatiha Barka, membre de la CT.- Oui. C'est une contribution de l'association UNAPECLE, un regroupement de 38 associations de parents d'enfants atteints de cancer et de leucémie, réparties dans toute la France. C'est une association agréée au niveau national.

En ce qui concerne l'impact de la maladie, ils indiquent que pour les fibrosarcomes infantiles et les autres sarcomes, les schémas thérapeutiques obligent à une réorganisation de la vie quotidienne dans tous ses aspects que ce soit l'activité professionnelle des parents, mais également le suivi de la fratrie ainsi que la scolarité des enfants malades, avec plusieurs déséquilibres, que ce soit au niveau affectif, psychologique, l'anxiété et le stress liés aussi à la perte de repères de la vie sociale.

Il y a des difficultés dans le maintien des activités professionnelles des parents liées aux différents déplacements en milieu hospitalier, ce qui génère des pertes d'emploi, des difficultés financières. Il y a aussi des difficultés pour pouvoir accéder aux diverses aides spécifiques pour pouvoir compenser la diminution ou la perte d'emploi des parents. Il y a le retard et la difficulté dans les délais de traitement concernant les demandes d'aides spécifiques.

Concernant les thérapeutiques actuelles, ils indiquent que les tumeurs de stade supérieur ou métastatique peuvent bénéficier de traitements classiques tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, cependant, à la suite de ces traitements de référence, s'il y a récurrence ou extension, il n'y a pas de proposition médicamenteuse curative actuellement. Les chimiothérapies existantes provoquent des effets secondaires immédiats identiques à ceux de toutes les chimiothérapies qui perturbent la qualité de vie de l'enfant traité ainsi que de la famille et des aidants qui les accompagnent. La chirurgie laisse des traces importantes,

à la fois physiques et psychiques. La radiothérapie, souvent utilisée avec les deux autres thérapies, provoque également des effets secondaires immédiats.

Concernant les attentes vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique, la première demande des parents et des enfants malades est sans aucun doute l'efficacité, surtout quand le nouveau traitement suit plusieurs lignes qui n'ont pas donné de résultat, avec justement un enjeu important concernant la qualité de vie par rapport à la diminution de la douleur et des effets indésirables immédiats, la forme galénique et la facilité d'emploi du traitement, l'accessibilité du traitement en officine et le fait de diminuer les divers déplacements en milieu hospitalier. Ceci permettrait à la famille d'avoir la possibilité de retrouver un équilibre et de maintenir le mieux possible la scolarité de tous les enfants.

Ils souhaitent également avoir des informations sur les résultats des observations et sur les effets à moyen et à long terme de cette nouvelle thérapeutique.

Concernant le médicament évalué, pour eux c'est une nouvelle proposition, certes très ciblée mais qui donne un nouvel espoir. Le principal avantage de ce médicament est sa forme galénique qui permet aux familles de se le procurer en officine et de le donner à l'enfant malade sans avoir à se déplacer en milieu hospitalier. Il leur paraît important de prévoir dans ce type de maladie des essais acceptables sur de petits échantillons prenant en compte les marqueurs répertoriés aussi bien dans les tumeurs pédiatriques qu'adultes, et pour lesquelles un traitement ciblé est défini. Ils indiquent qu'en appliquant ceci, les collectes de données sur de tout petits échantillons pourraient augmenter et peut-être redéfinir l'efficacité des traitements.

Voilà pour cette contribution.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci beaucoup. Nous avons plusieurs demandes de prise de parole. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci pour ces différents apports. Je suis interniste et je me posais la question du critère de jugement quant au bénéfice souhaitable pour les enfants et la quantité d'effet du médicament évalué. Est-ce que la réponse complète ne serait pas plus pertinente qu'une réponse partielle même de bonne qualité ?

Véronique Minard-Colin.- Est-ce à moi que vous posez la question ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui, mais Corinne Alberti peut intervenir aussi.

Véronique Minard-Colin.- Tout dépend du diagnostic. Pour un fibrosarcome infantile, sur la notion de réponse complète ou partielle, on peut avoir une lésion résiduelle qui soit non vivace et donc une lésion résiduelle fibreuse que l'on considérerait comme une réponse partielle et qui finalement, si elle est opérée, montrera qu'il n'y a pas de vivacité. Par conséquent, la réponse, dans les fibrosarcomes infantiles, n'est pas complètement corrélée avec la PFS ou l'EFS, parce qu'encore une fois, on peut avoir des lésions résiduelles qui ne vont jamais réévoluer. C'est très particulier, c'est une tumeur de malignité intermédiaire.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Vous voulez dire que la PFS n'est pas pertinente ?

Véronique Minard-Colin.- Si, c'est pertinent. La PFS est peut-être le meilleur critère. La réponse est un bon critère aussi mais encore une fois, on peut avoir des réponses partielles et des enfants qui vont avoir une lésion résiduelle qui ne sera pas opérable complètement et qui ne va jamais réévoluer. Vraiment, ce sont des tumeurs de malignité intermédiaire.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Sur le composite qui avait été créé pour l'analyse avec comparateur externe, le fait qu'ils aient mis « chirurgie mutilante » et non pas « chirurgie » tout court, cela ne vous embête pas ?

Véronique Minard-Colin.- C'était un critère composite « chirurgie mutilante ». C'est cela.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est ce que j'ai dit. Ils n'ont pas mis « récidive avec traitement chirurgical », ce qui est quand même déjà un peu embêtant. Ils ont mis « chirurgie mutilante ».

Véronique Minard-Colin.- Oui. Nous avons beaucoup discuté de cette comparaison historique. J'aurais préféré n'utiliser que la vraie PFS, c'est-à-dire la vraie progression, parce qu'on a beaucoup évolué et la chirurgie mutilante, même en cas de réponse partielle, on ne la réalise plus. Encore une fois, nous avons beaucoup évalué dans nos critères, et je ne parle que des fibrosarcomes infantiles. C'est une autre question dans les sarcomes de haut grade.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Pourquoi n'ont-ils pas choisi ce critère ? C'est parce qu'il n'y avait pas les données dans les bases de données rétrospectives, notamment à Curie. Ils n'avaient pas les données. C'est pour cela qu'ils ne les ont pas utilisées et ils ont utilisé des proxies.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci mille fois.

Pierre Cochat, Président.- Serge ? Nous n'entendons pas Serge, nous allons passer la parole à Patrick Niaudet.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Merci, Madame Minard, pour votre excellente présentation. Je voulais vous demander ce qui vous fait choisir a priori entre vincristine-actinomycine et ce médicament.

Véronique Minard-Colin.- En première ligne pour les fibrosarcomes infantiles, c'est une discussion très complexe et je pense que tous les experts internationaux ont évolué dans leur position. C'est pour cela que nous avons écrit ce papier de consensus avec deux options. Je dirais que ce sont encore une fois de très jeunes enfants. Comme vous l'avez bien compris, 80 % ont moins de 1 an. Jusqu'à il y a quelques années, mon avis personnel d'expert était plutôt de privilégier l'approche par chimiothérapie puisque nous avions peu de recul à moyen et long terme chez ces très jeunes enfants.

Cependant, nous avons maintenant un peu plus de recul. Vous l'avez vu, je crois que la médiane de suivi, même si je peux me tromper, est autour de 4 ans. Nos collègues, notamment nord-américains, ont introduit le médicament très précocement, très jeune, même à la naissance, chez des patients avec un fibrosarcome infantile à propos de quelques cas.

Il y a donc un recul un peu plus important, et surtout une stratégie qui a évolué pour des stades localement avancés. L'idée est d'exposer le moins longtemps possible ces tout petits enfants à ce médicament, et donc de bridger, c'est-à-dire de faire un traitement court jusqu'à ce que le chirurgien dise « je peux opérer de façon conservatrice », pour ne pas exposer ces enfants à un traitement prolongé.

Le fait que l'on ait plus de recul, que l'on expose ces enfants à une durée la plus courte possible dans une idée de bridge, me fait choisir aujourd'hui l'option larotrectinib, parce que j'ai vu un enfant malheureusement décéder de toxicité aiguë d'actinomycine, une fois en vingt ans d'expérience, mais c'est tout à fait terrible. Par ailleurs, la pose de voie centrale chez les tout petits, et ceux qui sont pédiatres le savent, est à risque infectieux significatif, et je ne pense pas de la qualité de vie qui a été très bien abordée par les familles.

Finalement, ces trois aspects, ainsi que le consensus d'experts internationaux me font choisir l'option larotrectinib en première ligne. J'ai évolué et nous avons évolué. Attention, nous discutons bien sûr avec les familles, ces deux options sont toujours discutées avec les familles.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Madame. Je voulais vous poser la question de la place d'un inhibiteur de TKI dans les tumeurs à malignité réduite ou intermédiaire. Je suis pneumologue d'adultes et bien évidemment, dans les tumeurs adultes pulmonaires, quand on débute un TKI, c'est tout au long de l'histoire de la maladie et malheureusement d'ailleurs à un certain moment il y a une résistance qui apparaît, avec un délai plus ou moins long.

Si j'ai bien compris, les fibrosarcomes infantiles ont des malignités intermédiaires. Je voulais savoir à quel moment vous allez envisager, si on part sur l'inhibiteur de NTRK, d'arrêter le médicament ou si alternativement vous n'allez pas envisager de l'arrêter, ce qui, par comparaison avec l'autre option qui est la chimiothérapie-radiothérapie-chirurgie, serait une comparaison entre un traitement « à vie » et un traitement de durée limitée.

Véronique Minard-Colin. Je comprends parfaitement la question, nous la vivons au quotidien. Je crois qu'il faut distinguer les fibrosarcomes infantiles des sarcomes de haut grade qui ont des spectres nosologiques très différents.

Pour les fibrosarcomes infantiles, par exemple dans le poumon, ces patients ne reçoivent jamais ces médicaments, ils sont opérés. Ils ont une lobectomie et ils sont guéris par cette lobectomie.

Autrement, pour les fibrosarcomes infantiles qui ne sont pas opérables avec une chirurgie conservatrice, on utilise ce bridge de 2 à 4 mois de traitement, et nous avons une bonne réponse. Vous avez vu, ce sont plus de 80 % à 90 % de réponses. On opère, on arrête le traitement, et les récurrences sont exceptionnelles, même pour une chirurgie R1. Encore une fois, ce sont vraiment des tumeurs différentes lorsqu'on parle de fibrosarcome infantile.

En revanche, pour les sarcomes de haut grade ou les enfants avec des tumeurs cérébrales de haut grade, pour lesquelles on va parler de sarcomes uniquement, quand ce sont des tumeurs localisées, c'est exactement le même principe. Nous avons discuté hier d'un cas de sarcome

de haut grade NTRK utérin. Nous avons fait un bridge avec larotrectinib. Il y a une très bonne réponse, une maladie stabilisée après deux cycles supplémentaires, on fait une chirurgie complète, on arrête.

Là où cela pose des questions, et je pense que ce sont les mêmes que celles auxquelles vous êtes confronté tous les jours, c'est pour les maladies métastatiques. J'ai suivi une petite qui avait un sarcome NTRK indifférencié rénal multimétastatique complètement réfractaire à la chimiothérapie. On lui a donné le larotrectinib le jeudi, et le vendredi elle n'avait plus de douleurs et sa lésion avait régressé. C'est incroyable. Elle a été traitée pendant un an et demi avec une réponse complète, une chirurgie et une radiothérapie. Nous avons vraiment été maximalistes et malheureusement, sa maladie a récidivé avec une acquisition de résistance, une deuxième ligne, une troisième ligne. Pour les maladies métastatiques, c'est exactement la même question.

Tout de même, pour cette petite, je n'avais aucune option thérapeutique et les NTRK inhibiteurs lui ont permis d'avoir quelques années avec une qualité de vie qui était tout de même excellente.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question d'Albert Trinh Duc.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci, Madame. Je voudrais revenir sur la qualité de la preuve. Vous venez, au travers du dernier exemple, de nous expliquer que quand il y avait une réponse, elle était très rapide, en quelques jours voire quelques heures. L'évolution de la maladie en elle-même n'est probablement pas, sauf si vous me dites le contraire, de la même temporalité. Est-il anti-éthique de prévoir de faire une étude contrôlée quand on sait que l'on va avoir la réponse en l'espace de quelques jours ?

Véronique Minard-Colin.- Dans les fibrosarcomes infantiles ? Pardon, je distingue un peu les deux.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Peu importe. Y a-t-il une situation qui permettrait de faire une étude contrôlée randomisée à partir du moment où on peut attendre une réponse en l'espace de quelques jours voire de quelques heures ?

Véronique Minard-Colin.- Je comprends. Je pense que dans les sarcomes de haut grade, le standard est la chimiothérapie parce que des enfants sont guéris. Encore une fois, nous avons parlé des résistances, etc., donc le standard en première ligne est la chimiothérapie et je ne serais pas prête à proposer, et en tout cas il faudrait en discuter, une randomisation pour les maladies localisées avec chimiothérapie versus NTRK inhibiteurs. Pourquoi pas dans les quelques années qui viennent ? Encore une fois, nous n'avons pas suffisamment de patients pour lesquels nous avons suffisamment de recul avec un sarcome de haut grade.

Pour les fibrosarcomes infantiles, qui sont vraiment une autre question, c'est un médicament qui a 80 % à 90 % de taux de réponse. L'idée, et je l'ai écrit dans mon rapport, c'est que la double peine est complexe. Quel critère de jugement va-t-on utiliser ? On sait que la réponse

est beaucoup plus rapide avec un TKI, avec un NTRK inhibiteur, qu'avec la chimiothérapie. On le sait, on a de multiples exemples et mon collègue pneumologue en a beaucoup aussi.

Nous pourrions discuter de PFS, mais là, pour un fibrosarcome infantile, vous allez randomiser des chimiothérapies en injection intraveineuse en hôpital de jour pour au moins 4 mois voire 6 mois versus un NTRK inhibiteur per os en sirop à la maison avec 80 % à 90 % de taux de réponse. Je pense que c'est très complexe à présenter aux familles. Je pense que les familles pourraient vous en parler. Nous l'avons tellement discuté à chacune de nos conférences de consensus international.

En tout cas, en tant que pédiatre oncologue, Dieu sait si j'ai été très précautionneuse par rapport à ces médicaments, parce qu'encore une fois ce sont de jeunes enfants, mais on parle de maladie localisée. Je traite ces enfants par 2 à 4 mois de NTRK inhibiteurs et ils sont opérés. Dès qu'ils sont opérables, on les opère, même incomplètement. Vous voyez ce petit qui a une tumeur de cuisse énorme, il a déjà répondu, cela fait à peine 15 jours, cela va réduire, le chirurgien va faire une exérèse incomplète, parce que je n'ai pas envie qu'il aille réséquer les nerfs et les vaisseaux, et je sais que les chances de guérison sont très élevées.

Je ne me vois pas être prête à randomiser versus 4 à 6 mois de chimiothérapie avec une réponse qui sera beaucoup plus lente, à peu près 10 % d'infections sur la voie centrale et un risque de 1 % à 2 % de maladie veino-occlusive. Je suis désolée, mais je trouve que c'est très complexe.

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - Quand ils sont résistants à la chimiothérapie, que vous n'avez pas d'autre traitement que celui-là, vous pouvez bien le faire versus placebo.

Véronique Minard-Colin. - Je suis pédiatre oncologue, et en oncologie pédiatrique en tout cas, nous avons vraiment exceptionnellement, sauf pour les soins de support, des études randomisées versus placebo parce que je pense que cela pose plein de questions éthiques que je ne vais pas aborder ici. Je trouve que contre placebo en deuxième ligne, les taux de réponse à la chimiothérapie sont inférieurs à 30 %. Vous parliez de randomiser le larotrectinib contre placebo. C'est cela ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - Oui, puisqu'ils étaient résistants à la chimiothérapie.

Véronique Minard-Colin. - C'est un médicament qui est actif à 80 %. On pourrait discuter d'un cross-over. Cela veut dire qu'on va exposer ces petits enfants à une prise orale quotidienne pour un placebo.

Corinne Alberti, membre de la CT. - Excusez-moi, j'interviens, mais en fait la vraie question est de savoir s'il y a une urgence au traitement parce qu'il y a des designs qu'ils peuvent faire en différé. C'est-à-dire qu'on peut randomiser initialement le traitement versus rien, et au bout de trois mois ou six mois, on donne le traitement à tous ceux qui n'ont pas eu le traitement. On peut comme cela évaluer en randomisé et avec des délais, sauf si c'est pénalisant de mettre les enfants sur une liste d'attente.

Véronique Minard-Colin. - Je me permets de vous couper, Madame Alberti, mais ce sont vraiment des études qui ne sont pas du tout adaptées à la cancérologie pédiatrique. Nous

avons parlé des temps de turn-over cellulaire de ces tumeurs de haut grade pédiatriques. Même si un fibrosarcome infantile est de malignité intermédiaire, ces enfants sont douloureux, ont des tumeurs qui grossissent de jour en jour. On ne peut absolument pas attendre plusieurs semaines avec un traitement inefficace. Pardon.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Non, mais c'était la question, en fait.

Véronique Minard-Colin.- J'aurais pu vous apporter des photographies d'enfants avec un fibrosarcome.

Corinne Alberti, membre de la CT.- J'en ai vu, c'est impressionnant.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, Madame Minard, pour tout ce que vous nous avez dit et pour vos réponses à nos questions. Bonne journée.

Véronique Minard-Colin.- Merci beaucoup, bonne journée à tous.

(Véronique Minard-Colin quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Il y a une grande différence d'appréciation entre l'aspect méthodologique, qui effectivement est discutable avec cette comparaison externe peu recevable, et toutes les données cliniques que vient de nous présenter Madame Minard.

Je vous rappelle quand même le périmètre de la réévaluation. Ce sont les fibrosarcomes infantiles et autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion du gène NTRK localement avancés ou métastatiques et réfractaires ou en rechute. Les commentaires que nous avons eus sur la première ligne sont donc hyper intéressants et peuvent enrichir la discussion, mais en tout cas ils n'entrent pas dans le cadre de l'indication dont nous parlons.

Je ne sais pas si vous aviez des questions. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Lorsque nous avons discuté du problème spécifique aux enfants de réévaluation du médicament, nous avons insisté sur le fait que l'ISP pouvait finalement valoriser un médicament dans lequel le niveau de preuve était peut-être un peu incertain au niveau du SMR ou de l'ASMR. Là, dans le cas précis, l'ISP pourrait valoriser ce médicament qui est donné uniquement par voie orale et qui permet apparemment d'avoir une efficacité très rapide. Il est donc un peu dommage que le laboratoire n'ait pas demandé d'ISP. Pourrions-nous le voter alors qu'il n'a pas été demandé par le laboratoire ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, je pense que nous pouvons le voter, mais je vous rappelle que nous avons mis un SMR modéré, une ASMR V dans la stratégie et pas d'ISP pour un produit dont l'efficacité a permis de l'inclure maintenant dans les protocoles systématiques de la part des oncopédiatres, donc je pense qu'il faut que nous révisions peut-être notre copie en dépit du niveau de cette comparaison.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis bien d'accord, mais c'était au niveau de l'ISP, qui n'est pas demandée.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Pourquoi pas ? Je n'y suis pas opposé du tout. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous sommes devant un dossier où, sur le plan méthodologique, la comparaison indirecte est totalement à côté de la plaque, d'autant que l'experte nous a bien dit que les standards ont complètement changé. Cette comparaison directe, abstraction faite des réticences méthodologiques, compare donc avant et maintenant, sans même parler du NTRK.

Nous avons donc cela, et d'un autre côté on ne peut qu'être frappé par le caractère absolument spectaculaire – je ne dirais pas miraculeux – et rapide de la réduction tumorale dans ce cadre-là. Je vais peut-être faire hurler les méthodologistes, mais je suis très influencé par ce que nous dit l'oncopédiatre, et personnellement je pense que le SMR devrait être également réévalué vers un niveau important.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais l'impression que ces pathologies étaient quand même hétérogènes, et je me suis interrogée parce que leur pronostic n'a pas l'air du tout le même. Je n'ai pas compris pourquoi elles avaient été toutes réunies. Est-ce à cause du gène seulement ? On a l'impression que l'efficacité du médicament telle qu'elle le décrit n'est pas la même du tout selon le type de tumeur. Je voulais savoir pourquoi nous les traitons toutes ensemble. Elle a donné des taux de réponse qui, même de façon non comparative, variaient de un sur deux à 80 %. Je n'ai pas compris pourquoi on les avait mélangés.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison, c'est un essai basket. Je n'étais pas là lors de la première évaluation.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Historiquement, il y a plein d'indications qui ont été discutées le même jour, y compris le poumon.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais l'effet a l'air différent selon le type de tumeur.

Pierre Cochat, Président.- Oui, tu as raison, Sylvie. Elle l'a bien dit, finalement. Il y a trois groupes. Il y a les fibrosarcomes, les autres sarcomes NTRK et elle a même fait un aparté pour les tumeurs du système nerveux central. Je suis d'accord.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Cela veut dire que l'appréciation pourrait être différente en fonction du diagnostic.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La deuxième chose qui me gênait, c'est qu'elle le donne en première ligne. Est-ce hors AMM, ou est-ce que je n'ai pas compris ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour vous rappeler l'indication AMM, VITRAKVI peut être utilisé pour une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une chirurgie risquerait d'entraîner une morbidité sévère. Il y a un autre élément, qui est lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante, donc cela dépend de l'appréciation de cet élément.

Pierre Cochat, Président.- Voilà. Du coup, cela ouvre la porte à la première ligne. Cela rejoint le commentaire que l'experte a fait sur les choix différents en première ligne, les évolutions de certains, et notamment son évolution à elle dans le choix des traitements. C'est complexe.

Je ne sais pas s'il est bien logique de les reséparer maintenant, surtout que si on prend le périmètre de la réévaluation, on exclut la première ligne. Autant, ils sont très différents en première ligne, autant, en dehors de la première ligne, c'est-à-dire la population localement avancée ou métastatique et réfractaire ou en rechute, je pense qu'ils sont plus regroupables et on peut peut-être maintenir la philosophie de l'essai basket dans ce cas.

Néanmoins, je suis tout à fait de ton avis, Sylvie, il y a des nuances indiscutables, mais elle les a moins mises en avant pour les lignes ultérieures que pour la prise en charge globale.

Le fait que ce soit intégré dans des recommandations oncopédiatriques est quand même un élément à prendre en compte, je pense. Certes, la comparaison externe est mauvaise, je rejoins tout ce qui a été dit dessus, mais malgré tout la différence est énorme, surtout dans les trois premières années.

C'est vrai qu'en fin de course, il n'y a pratiquement plus de patients sous VITRAKVI donc on ne peut pas trop en tenir compte, mais dans les trois premières années, la différence est malgré tout majeure. Il y a aussi le problème de la facilité et la simplicité d'emploi de ce produit et surtout des effets secondaires par rapport à la chimiothérapie chez des petits enfants pour lesquels c'est encore plus marqué.

Personnellement, je serais d'avis d'upgrader à la fois le SMR et l'ASMR. Je passerais volontiers à un SMR important et une ASMR IV, avec éventuellement la discussion sur l'ISP, mais nous pouvons aussi nous dire que nous pouvons positionner les avantages d'utilisation dans le SMR ou l'ASMR, mais nous pouvons revoter l'ISP. Je suis d'accord avec Jean-Christophe.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Le taux de réponse à 80 %, Pierre, était-ce pour cette population localement avancée, métastatique et réfractaire ou en rechute ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est cela. Encore une fois, je n'étais pas là à la première discussion donc je ne sais pas, et c'est facile à dire a posteriori, mais je trouve que nous avons été assez sévères sur les données.

Michel Claret, Vice-Président.- Y a-t-il un registre ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Le laboratoire a mis en place une cohorte qui s'intitule SACHAxLaro, qui est issue du registre SACHA, qui est géré par l'Institut Gustave Roussy et qui comprend des patients qui notamment reçoivent soit des immunothérapies, des thérapies ciblées ou des chimiothérapies.

Ils permettent d'évaluer l'efficacité, la tolérance et de caractériser les patients. À date, en juin 2022, il y avait 10 patients inclus en sachant qu'ils prévoyaient une inclusion de 10 patients par an. Potentiellement, en décembre 2023, il pourrait y avoir 30 patients inclus. Il y a 1 an de suivi minimum donc les données seraient disponibles fin 2024.

Pierre Cochat, Président.- Très rapidement, Jean-Christophe et Serge, parce que nous avons beaucoup de retard.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ce qui m'embête beaucoup, qui n'est pas une question méthodologique mais clinique, c'est que nous n'avons pas le contrefait. Que se serait-il passé si ces enfants n'étaient pas exposés à cette molécule ? Nous avons vu en cancérologie des études, même de phase 2 et randomisées, avec des taux de réponse qui paraissent extrêmement importants et quand on est passé en phase 3, on a vu que dans le groupe contrôle en fait le taux de réponse était largement supérieur à ce qu'on espérait et ce qui avait été publié préalablement. C'est mon premier commentaire.

Mon deuxième commentaire, c'est que je vous mets en garde sur l'argument disant que des recommandations d'experts et y compris de sociétés internationales ont positionné la molécule parce qu'on peut éventuellement positionner une molécule mais avec un niveau de preuve qui est faible, et c'est le cas là. Cela ne participe pas à une évaluation standard HTA, je pense.

Pierre Cochat, Président.- Vu le taux de réponse, c'est quand même assez convaincant.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Moi, je n'ai pas compris. J'ai entendu que c'était des maladies hétérogènes, avec un pronostic intermédiaire et un plus grave tel que cela avait été décrit préalablement. Nous n'avons pas de contrôle externe montrant actuellement une évolution de ces patients à l'ère moderne, si vous voulez. Vraiment, il faut y croire, quoi.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- On a des regressions extraordinaires et très rapides qui permettent la chirurgie, et on arrête le traitement. C'est quand même un progrès énorme.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Combien y a-t-il de ces patients ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est bien ce qu'elle a dit. Pour elle, la stratégie actuellement, c'est un traitement limité dans le temps, puis la chirurgie.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- S'ils n'avaient pas eu cette molécule, que se serait-il passé ? C'est ce que nous aimerions avoir. Le taux de réponse n'est pas à 0 dans le groupe contrôle.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Elle dit bien que ce sont des tumeurs qui grandissent à vue d'œil. Cela ne régresse pas spontanément.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Sont-elles toutes comme cela ? Comprenez que normalement, les essais sont faits pour contrôler la subjectivité qu'il peut y avoir autour de la variabilité de l'évolution des patients, de la réponse au traitement, etc. Tout cela, ce sont des effets moyens donc quand on prend des cas extrêmes, il y a effectivement des tumeurs qui poussent toutes les heures mais j'imagine que ce n'est pas le cas de tous ces patients puisqu'on nous dit que ce sont des pronostics qui sont hétérogènes.

Pierre Cochat, Président.- Admettons cela, d'accord. Nous n'avons pas le détail de cela mais le fait que ce soit aussi efficace chez un nombre important de patients me suffit pour me convaincre.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Ce qu'elle dit, c'est que l'histoire naturelle, c'est l'amputation. Comme ce sont des tumeurs des membres, l'histoire naturelle, c'était des chirurgies délabrantes.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Mais qu'ils faisaient à tort. C'est ce qu'elle disait. C'est-à-dire qu'on s'est rendu compte qu'il ne fallait pas faire ce type de chirurgie et qu'il y avait des prises en charge plus conservatrices.

Pierre Cochat, Président.- Mais cela n'a pas été évalué.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Pour autant, c'est leur standard de soin actuellement. Nous sommes bien d'accord qu'ils n'amputent plus les enfants. Elle disait que c'était des erreurs, en fait.

Corinne Alberti, membre de la CT.- C'est parce qu'ils leur donnent de la chimiothérapie de réduction tumorale avant.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela, qui est un traitement efficace.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Oui, sauf qu'elle a des inconvénients qui sont la pose d'une voie centrale chez les petits et des effets secondaires alors que le larotrectinib n'a pas ces inconvénients.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Nous évoluons donc cette disposition subjective, si j'ai bien compris, qui serait la qualité de vie d'une administration sur une voie centrale versus un traitement oral.

Pierre Cochat, Président.- Nous n'avons pas d'élément pour dire que c'est mieux ou moins bien que la chimiothérapie.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Eh bien c'est cela.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais nous sommes obligés de tenir compte des autres avantages. Si toi-même tu avais à faire le choix pour ton enfant, je ne sais pas ce que tu prendrais, mais il me semble que je prendrais le VITRAKVI les yeux fermés.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Pierre, quand on commence à se dire « si j'étais parent » on commence à se planter dans une perspective HTA.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Tu mets de l'émotion en disant « qu'est-ce que je pense intimement pour mon gamin ? ». Moi, je n'en sais rien, je fais confiance aux médecins à ce moment-là, surtout. Je ne pense rien du tout.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Tu as raison là-dessus. Le problème, c'est que nous avons entendu la spécialiste et que la spécialiste dit « maintenant, je choisis cela d'emblée ».

Pierre Cochat, Président.- Elle a évolué. Elle a expliqué son évolution et elle a donné des arguments. Moi, je suis cela.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Je comprends, mais je ne comprends pas que pour les enfants, on demande un niveau de preuve plus bas que pour les adultes. C'est contre-intuitif.

Pierre Cochat, Président.- Pas du tout, je dirais absolument la même chose pour les adultes. Je ne vois pas le rapport.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui et non. C'est une étude avec un contrôle externe, de mauvaise qualité. On arrive parfois à prendre des critères intermédiaires pour les enfants, en considérant que c'est suffisant alors que si j'ai bien compris, nous pourrions avoir des études qui seraient de meilleure qualité. Nous dégradons donc notre niveau d'exigence en population pédiatrique parce que c'est l'habitude.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non, elle a bien dit qu'il n'y avait pas d'autre étude possible. Elle a dit qu'il n'y avait pas d'essai comparatif possible et que la seule comparaison était historique.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Cela voudrait dire que ce serait des douleurs qui sont absolument incurables, que l'on ne peut pas prendre en charge ? Chez les adultes, on peut considérer qu'on va prendre en charge les douleurs en général, mais chez les enfants c'est impossible ? Je ne comprends pas. Je n'ai jamais entendu parler de cela.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Pour bien comprendre le sujet et sans faire dans l'émotion, il y a des images qui sont assez intéressantes et qui permettent également de compléter l'aspect des rapports, notamment sur les notions de douleur et de régression tumorale.

Pierre Cochat, Président.- Il y a encore beaucoup d'interventions. Il faut que nous avançons. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Ce que j'ai compris de ce dossier, c'est qu'effectivement on a une population très rare d'enfants extrêmement jeunes quand ils déclarent la maladie, donc il faut en tenir compte. Commencer à faire de la chimiothérapie à 3 mois, c'est acrobatique. C'est une population qui, même à l'intérieur des fibrosarcomes, qui est la plus fréquente, est hétérogène, avec une évolution qui va être variable.

Finalement, les médecins adaptent les traitements qui sont efficaces, c'est-à-dire la chimiothérapie, la chirurgie et le nouveau médicament, pour faire le mieux pour chacun enfant. Cela va être un peu différent pour chaque enfant, d'après ce qu'on comprend.

On dit qu'on va faire régresser la tumeur pour pouvoir l'opérer, lui faire un peu de chimiothérapie avant ou après. On voit pour faire le mieux possible, dans une maladie qui est évolutive de façon différente et qui a une forme un peu chronique. Je comprends que dans un cadre comme celui-ci, il est très difficile d'avoir des comparaisons valables, de faire des essais thérapeutiques valables. Je comprends qu'on ne fasse pas contre placebo parce que je trouve que c'est choquant quand on sait que par ailleurs on a un médicament qui donne 90 % de réponses. On voit bien que comme la comparaison est historique, avec des chirurgies

mutilantes, etc., on ne peut pas comparer. Nous sommes donc un peu dans une impasse du point de vue méthodologique et je crois qu'il ne faut pas que nous adaptions nos critères habituels à ce dossier.

Moi, cela me choquerait que l'on reste avec des phrases comme « compte tenu du fait que la comparaison n'est pas valable » ou des choses comme cela. Pour moi, ce n'est pas adapté à ce dossier. Je suis d'accord qu'avec un médicament qui donne tant de réponses, avec une facilité d'emploi qui est complètement différente - parce que la chimiothérapie à moins de 3 mois, régulièrement à l'hôpital, c'est horrible par rapport au fait de prendre des comprimés, il y a un saut qualitatif dans le type de médicament qu'on peut donner à ces enfants. C'est évident et pour cela, je suis d'accord avec l'idée de l'ISP.

Personnellement, je donnerais de bonnes notes à ce dossier, mais sans état d'âme, sans me dire que nous sommes en train de ne pas être bons sur le plan méthodologique, sauf si les méthodologistes me crient dessus. Je ne pense pas qu'ils me crient dessus. C'est tout ce que je voulais dire.

Pierre Cochat, Président.- Je suis de ton avis. Je pense que c'est une part de bon sens qui est importante. Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je voulais vous rappeler que dans le périmètre de la réévaluation, nous sommes bien chez des patients réfractaires ou en rechute. Nous ne pourrions pas nous prononcer sur la première ligne, donc à voir si vous souhaitez que nous réévaluions également la première ligne dans un calendrier proche.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Pourquoi pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Finalement, tout a été dit par Sophie. C'est exactement cela. Nous sommes dans un périmètre en rechute et réfractaire, c'est important de le rappeler, et nous avons cette fameuse cohorte SACHAxLaro qui arrive bientôt avec des données sur une trentaine de patients.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondin, membre de la CT.- Très rapidement, sur le critère de jugement, apparemment, d'après ce qu'a dit l'expert, c'est une pathologie pour laquelle le taux de survie est très important. Par conséquent, les critères habituels en cancérologie que sont l'overall survival et même la survie sans progression ne sont pas pertinents. Il me semble que dans ce cas particulier, les critères de réponse au traitement sont des critères tout à fait pertinents, d'autant que cela conditionne la prise en charge chirurgicale ultérieure. Le fait d'avoir 30 %, 40 %, ou 50 % de réponses complètes me paraît tout à fait pertinent.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Je propose que nous passions au vote, nous avons beaucoup de retard. Nous votons donc sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 13 voix favorables à l'ISP, 6 voix contre et 2 abstentions. Pour le SMR, c'est un SMR important à 18 voix. Il y avait 1 voix pour

un SMR modéré et 2 abstentions. Pour le niveau d'ASMR, c'est une ASMR IV à 15 voix. Il y avait 4 voix pour une ASMR V et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce que nous ferons une réévaluation à la fin du registre, fin 2025 ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous prévoyons une réévaluation en fonction du registre fin 2025. Je suis tout à fait d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sera dans le périmètre des enfants traités par laroctectinib avec la fusion du gène NTRK pour coller à la cohorte SACHAxLaro, Pierre.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Et pas uniquement chez les réfractaires ou en rechute. Ce sera plus large.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pour la réévaluation fin 2025. Sommes-nous d'accord ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, si vous êtes d'accord nous attendons ces données-là.

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