



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mars 2023

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. XALKORI - Examen – Continuité de prise en charge – Nouvelles données

Pierre Cochat, Président.- Il faut que nous discussions maintenant de la prolongation de l'accès précoce.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a à la fois la continuité de l'accès précoce et une restriction de l'indication avec l'exclusion des jeunes adultes conformément à l'AMM. En parallèle, nous vous proposons de voter le renouvellement d'accès précoce post-AMM qui devait arriver en avril afin de faciliter le traitement par la commission. En termes de continuité, la spécialité remplit toujours les quatre critères de maladie grave, d'absence de traitement approprié, d'une mise en œuvre non différée et d'un médicament présumé innovant, si vous êtes d'accord avec cela.

Au niveau du renouvellement, depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé, il n'y a eu aucune nouvelle donnée clinique apportée depuis le dernier avis de CT de juillet. Le premier rapport de synthèse du PUT-RD est attendu pour avril 2023. Néanmoins, nous avons eu quelques informations de la part du laboratoire.

Il y a eu 2 patients à ce jour qui ont eu une demande d'AP qui a été complétée, un patient qui était déjà inclus dans l'ATU de cohorte et qui poursuit son traitement et un patient nouvellement inclus. Les patients sont considérés à date toujours en cours de traitement et, au niveau de la toxicité oculaire, nous avons fait un petit focus là-dessus par rapport à une demande d'Albert Trinh Duc et il n'y a pas eu d'effet indésirable lié à une toxicité oculaire rapporté pour le moment.

Pierre Cochat, Président.- Michel a un commentaire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je me pose la question. Les faits sont que nous venons de donner une ASMR V. Nous disons donc qu'il y a des traitements appropriés par l'ASMR V, donc la question de la continuité se pose.

Pierre Cochat, Président.- Tu as raison.

Un chef de projet, pour la HAS.- À l'époque, nous avons jugé qu'il n'y avait pas de traitement approprié et il n'y en a pas qui soit arrivé sur le marché depuis, mais nous avons jugé qu'il n'y avait rien qui pouvait se comparer au crizotinib, donc pas la chimiothérapie de seconde ligne, qu'on considérerait maintenant comme un comparateur avec l'ASMR V.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Il y a le niveau de preuve aussi, par l'ASMR.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, c'est aussi le niveau de preuve.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne dis pas qu'il ne faut pas voter. Je dis que nous sommes dans un sujet un peu difficile.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Ceci dit, nous sommes un peu dans une impasse.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'on peut considérer que quand nous avons voté, nous ne l'avions pas évalué comme cela, nous n'avions pas les données de façon complète. Risquons-nous de créer une situation ? Sont-ils obligés de faire une continuité dans l'accès au médicament dans cette situation ? Je crois que de toute façon, il y a un an où il faut qu'ils continuent de donner le médicament. On peut considérer également que pour ne pas interrompre les choses, nous votons le renouvellement de l'accès précoce en prenant en compte notre première évaluation, point à la ligne.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. C'est un argument majeur. Sophie, veux-tu intervenir sur ce que vient de dire Michel ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si nous avons voté pour une ASMR IV, cela aurait simplifié les choses.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Après, le comparateur cliniquement pertinent et le traitement approprié, cela a toujours été différent. Dans de nombreux avis, il y avait potentiellement des comparateurs cliniquement pertinents et pour autant vous avez décidé de voter qu'il n'y avait pas de traitement approprié. Il y a vraiment une distinction entre ces deux notions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous avons articulé le fait qu'il n'y ait pas de traitement approprié dans ces rechutes précoces on-therapy notamment, qui surviennent pendant la chimiothérapie, pour lesquelles les chimiothérapies de deuxième ligne ne marchent pas vraiment. Nous avons tourné l'accès précoce comme cela et dans cette situation-là, c'est vrai qu'il n'y a pas de traitement approprié. Il faut donc voir au niveau du droit commun comment on le place dans la stratégie thérapeutique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Et la vinblastine ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est pour les rechutes tardives, la vinblastine, et pas les rechutes précoces. On-therapy, elle ne marche pas. Les données ont montré qu'elle n'était pas efficace.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si nous ne donnons pas l'accès précoce, nous allons avoir la continuité de traitement pendant un an suite à l'accès précoce pour les personnes incluses, mais il n'y aura pas de nouvelles inclusions. Après, nous venons de mettre un ISP. L'ISP permet quand même, normalement, un accès à la liste en sus. À mon avis, c'est priver certains patients, sur une maladie très rare, d'une possibilité de traitement quand il y a une impasse thérapeutique.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour rappel, dans le précédent avis d'accès précoce, il y avait tous les CCP que nous avons développés juste avant dans le cadre du droit commun et vous aviez considéré qu'il n'y avait pas de traitement approprié dans l'indication compte tenu de l'absence de consensus concernant les recommandations de prise en charge, de l'existence de traitements qui étaient pourtant accessibles en pratique courante et pris en charge mais avec une place qui était plutôt établie mais qui n'était pas totalement au niveau de la même place. Vous avez considéré qu'il y avait une absence de traitement avec un niveau de preuve acceptable recommandé dans les rechutes précoces. C'est tout cet argumentaire-là qui vous

avait fait conclure au fait qu'il y avait une absence de traitement approprié pour cette indication-là.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela va dans le même sens parce que je pense qu'effectivement, nous pouvons dire que nous avons mis une ASMR V parce que nous n'avons pas de preuve comparative, mais par contre, dans la présomption de ce que cela peut avoir comme efficacité, on peut rester là-dedans. Cela ne me paraît pas incompatible.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord, mais c'est vrai que c'est un peu tiré par les cheveux.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui mais en plus, nous allons avoir des données qui vont remonter, très peu puisque c'est très rare, mais là on se prive de récupérer des données. Je suis d'accord pour mettre une ASMR V par manque de données et de bien le spécifier sur l'avis. C'est-à-dire que nous mettons une ASMR V parce qu'il n'y a pas eu de comparaison, parce que nous n'avons pas les données. Cela correspond au niveau Vb ou presque conditionnel.

Pierre Cochat, Président.- Oui, et comme tu l'as dit, Catherine, le fait que nous ayons mis un ISP sera aussi pris en compte, je pense.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous n'aurons jamais de preuve parce que nous n'aurons jamais d'essai contrôlé. C'est dramatique pour les enfants.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je suis d'accord avec Patrick.

Pierre Cochat, Président.- Oui. C'est pour cela que je suis revenu sur mon vote. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais aller dans ce sens. Nous sommes en fait dans un marais où on ne sait pas quels sont les traitements les plus appropriés. On remet en question la greffe, mais en fait, quand on entend la spécialiste qui voit, si j'ai bien compris, 80 % à 100 % du chaland des patients en France, qui dit que maintenant elle ne propose plus la greffe mais ce médicament, j'ai du mal à avaler l'ASMR V majoritaire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je te comprends, Serge. Moi aussi.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous sommes censés évaluer le niveau de preuve des dossiers, même avec un accord d'expert très fort. Cela fait partie de nos missions d'évaluer le niveau de preuve des dossiers qui nous sont soumis.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, mais là nous sommes en pédiatrie.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Etienne, que proposes-tu pour augmenter le niveau de preuve ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Qu'il y ait des cohortes, par exemple.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Au moins un suivi. Le suivi est de moins de 1 an.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a pas que l'absence de comparaison dans le niveau de preuve. Il y a aussi le critère de jugement. Dans les études, c'était la réponse tumorale. Il y a la durée de suivi, il y a éventuellement la possibilité d'avoir la constitution de cohortes externes qui permettraient d'avoir au moins des comparaisons indirectes. Il n'y a pas que l'absence de comparaison.

Pierre Cochat, Président.- Je suis tout à fait d'accord pour ces aspects méthodologiques et c'est ce qui avait argumenté mon premier vote, mais après je me suis dit que nous avons eu la chance d'entendre une experte qui est la plus pointue en France sur cette pathologie et peut-être même à l'international. Nous ne pouvons pas négliger l'approche qu'elle nous a donnée et les éléments de comparaison quasiment inaccessibles qu'elle nous a donnés. Pour moi, cela intervient aussi dans l'évaluation de l'ASMR.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Elle n'était pas toujours aussi catégorique quand nous l'avons interrogé sur la vinblastine, j'y reviens encore. Là encore, si ce sont des rechutes réfractaires dans l'année post-diagnostic, peut-être que vous avez raison, mais moi j'ai insisté là-dessus et vous m'avez dit qu'il n'y avait pas de restriction sur le délai. À partir du moment où il n'y a pas de restriction, cela devient plus compliqué.

Peut-être faut-il mettre une restriction sur l'accès précoce. Ne pouvons-nous pas dire « dans l'année qui suit le diagnostic » ? À ce moment-là on donne un accès précoce et tout le monde est content parce que cela montrerait qu'il n'y a pas de traitement approprié dans la première année. Ne pouvons-nous pas faire cela ?

Pierre Cochat, Président.- Je crois que de toute façon, nous ne pouvons pas ne pas prolonger l'accès précoce.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je fais une remarque. Vous voyez bien que quand on est au niveau des dires d'experts nous n'entendons pas tous la même chose.

Pierre Cochat, Président.- Oui, et puis le poids qu'on y donne est différent aussi mais quand même, notre système implique des experts, qu'ils soient externes ou internes, et parfois ce sont aussi vos propos qui induisent des réflexions de ce type.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis un peu surpris d'entendre qu'elle voit tous les malades français. Elle voit tous les malades de la région parisienne, sans doute.

Pierre Cochat, Président.- Il y a des pathologies rarissimes pour lesquelles ils sont référents.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne dis pas que ce n'est pas le cas, mais je ne suis pas du tout certain qu'elle voie tous les malades français.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je ne sais pas non plus.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je pense que nous allons passer au vote, donc je voulais rappeler les éléments nouveaux par rapport à la fois dernière. Sur les données, il n'y en a pas. Le seul élément nouveau c'est donc une AMM qui ne contient pas, dans son libellé, les jeunes adultes. C'est pourquoi nous vous proposons un renouvellement limité aux patients pédiatriques de plus de 6 ans. En tout cas, au niveau des données d'efficacité, j'entends toutes les discussions,

mais nous avons exactement les mêmes données que dans le dossier précédent pour lesquelles vous vous étiez prononcés pour une autorisation d'accès précoce.

[...]

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose que nous passions au vote sur la prolongation ou pas de cet accès précoce dans le cadre révisé de l'AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- Merci.