



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 mai 2024

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. FINLEE - Examen — Inscription / SPEXOTRAS - Examen — Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons maintenant voir le dossier FINLEE-SPEXOTRAS, mais je ne vois pas le Docteur Jacques Grill comme expert. Nous attendons qu'il se connecte.

(M. le Dr Jacques Grill rejoint la séance.)

M. le Dr GRILL.- Bonjour. Excusez-moi de mon retard, j'ai eu un peu de mal à me connecter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de problème. Nous allons voir FINLEE-SPEXOTRAS ensemble, qui va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole, puis Sylvie Chevret fera un rapport sur les aspects méthodologiques.

Mme MASIA, pour la HAS.- Sur ce dossier, je précise qu'il n'y a pas de conflit et qu'il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Grill en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui l'association de FINLEE et SPEXOTRAS à base de dabrafenib 10 milligrammes, comprimés dispersibles, et de tramétinib 0,05 milligramme par millilitre, poudre pour solution buvable, pour une inscription en ville et à l'hôpital dans les indications suivantes :

- le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade porteurs d'une mutation BRAF V600E et qui nécessitent un traitement par voie systémique ;
- le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus et atteints d'un gliome de haut grade, porteurs d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

L'association a reçu une AMM centralisée en début d'année. Il est à noter que vous avez déjà vu cette association lors de l'examen de l'accès précoce qui avait été octroyé en juin dernier dans les mêmes indications que celles de l'AMM.

Pour cette demande de remboursement, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'un intérêt de santé publique.

Je vais rapidement revenir sur les données cliniques. La demande repose sur une étude de phase II en ouvert composée de deux cohortes. Nous avons une cohorte non comparative de 41 patients atteints de gliome de haut grade mutés BRAF V600 réfractaires ou en rechute ainsi qu'une cohorte comparative, cette fois versus la bichimiothérapie carboplatine-vincristine chez 110 enfants et adolescents qui étaient atteints d'un gliome de bas grade, également mutés BRAF V600 et qui avaient reçu une chirurgie et qui ne pouvaient pas faire l'objet d'une nouvelle chirurgie, donc une nouvelle ligne de traitement systémique devait être débutée.

Le critère de jugement principal était le même pour les deux cohortes, à savoir le taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères radiologiques RANO. Pour la cohorte non comparative de haut grade, un taux de réponse

globale de 56 % a été trouvée et une réponse complète chez environ un tiers des patients. Pour la cohorte comparative ayant inclus des patients atteints d'un gliome de bas grade, nous retrouvons un taux de réponse d'à peu près 50 % dans le groupe expérimental et d'environ 11 % pour le groupe bichimiothérapie, avec donc une différence significative observée entre les deux groupes, un OR de 7,19, un résultat significatif.

Les critères de jugement secondaires dans la cohorte de haut grade sont exploratoires. En revanche, les critères de jugement secondaires dans la cohorte de bas grade étaient notamment la survie sans progression, qui était un critère secondaire hiérarchisé. On retrouve un HR à 0,31, un résultat significatif avec une médiane de survie sans progression de 20,1 mois dans le groupe expérimental et de 7,4 mois dans le groupe chimiothérapie, avec donc un gain absolu de 12,7 mois. La survie globale a été retrouvée non significative.

La qualité de vie était également exploratoire. Concernant la tolérance, il est à noter notamment des effets indésirables de type fièvre et éruption cutanée, mais je laisserai le Docteur Grill revenir sur le profil de tolérance de cette association.

Il est également à noter que le profil de tolérance à long terme est à étayer, principalement dans la sous-population des patients atteints d'un gliome de bas grade, étant donné que cette association pourrait être donnée à long terme comme un traitement chronique sur plusieurs années.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte. Je laisserai le Professeur Sylvie Chevret nous en dire un mot.

Comme je vous l'avais dit, cette spécialité était disponible en accès précoce depuis juin 2023. Nous avons 41 patients inclus dans cet accès précoce, dont 29 qui avaient déjà été traités en période d'accès compassionnel. Nous avons 38 patients atteints d'un gliome de bas grade, 3 patients atteints d'un gliome de haut grade. Aucun décès n'est à noter. Un nouveau signal de tolérance a été notifié, de type dermatologique, et qui va entraîner une mise à jour du RCP qui est actuellement en cours.

Les principaux points de discussion sont le fait que :

- l'étude clinique prévoyait l'utilisation des formes galéniques pédiatriques, mais aussi des formes solides selon l'âge et le poids des patients ;
- les critères de jugement, que ce soit le taux de réponse ou la survie sans progression, sont uniquement radiologiques, nous n'avons pas de critère clinique ;
- les données de survie globale sont exploratoires pour la cohorte non comparative de haut grade et non significative pour la cohorte de bas grade, ce qui est compréhensible étant donné qu'on a encore un faible recul et qu'il s'agit d'une maladie indolente ;
- les données sont non comparatives pour la cohorte de haut grade ;
- nous ne pouvons pas conclure sur l'évolution de la qualité de vie des patients étant donné que c'est un critère exploratoire ;

- le profil de tolérance est marqué par des fièvres, céphalées, prises de poids, des effets indésirables cutanés ;
- il y a une méconnaissance de la tolérance à long terme.

Le laboratoire a une étude post-inscription qui est prévue, une étude PASS qui est censée évaluer la tolérance à long terme chez les patients ayant reçu cette association dans le cadre d'un essai clinique, donc cela ne couvrira pas les patients qui pourraient bénéficier du traitement sous d'autres conditions. Il est également prévu la collecte de données du registre SACHA, un registre dont nous avons déjà parlé étant donné qu'elle suit les patients pédiatriques qui reçoivent des molécules hors AMM au décours des accès dérogatoires. Si jamais cette association a un accès au marché de façon pérenne, les patients ne seront plus inclus stricto sensu dans ce registre.

Nous pourrions donc discuter de l'intérêt de la mise en place d'une étude post-inscription à partir du registre SACHA, mais une cohorte spécifique, comme ce qui a déjà été fait notamment pour VITRAKVI, une thérapie ciblée orale que nous avons vue l'année dernière dans le fibrosarcome.

Je laisse la parole à nos experts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jacques, c'est à toi.

M. le Dr GRILL.- Je vais passer rapidement en revue mes diapositives pour discuter avec vous des points plus précis. La pathologie visée, ce sont deux pathologies qui ne sont pas liées. C'est important pour l'examen de ce dossier.

C'est-à-dire qu'au contraire de pathologies comme des gliomes qui ont des mutations d'IDH, où les tumeurs de bas grade se transforment invariablement en tumeurs de haut grade. Ce n'est pas le cas dans ces tumeurs où, la plupart du temps, les tumeurs de bas grade restent des tumeurs de bas grade et ne vont pas vers la transformation vers une tumeur maligne. Les tumeurs malignes surviennent sans qu'il y ait au préalable eu nécessairement une tumeur. Je pense donc que nous sommes dans deux pathologies qui sont différentes même si la mutation driver est la même.

Ce sont des pathologies qui existent chez l'enfant et chez l'adulte. J'ai des appels du pied constants de mes collègues d'adultes concernant ces patients-là. Pour ce qui est des tumeurs de bas grade, on n'est pas dans une pathologie qui met en jeu le pronostic vital en général, qui est bon chez ces patients avec donc la possibilité de contrôler la maladie de façon prolongée chez la plupart des patients.

Pour la stratégie des gliomes de bas grade habituellement, ces patients sont opérés et lorsque le traitement est incomplet et n'a pas donné de résultat probant, on est amené à utiliser de la chimiothérapie qui est peu efficace, et les taux retrouvés par le bras contrôle de l'étude sont tout à fait conformes aux taux que nous connaissons habituellement dans cette pathologie. La radiothérapie est une option thérapeutique, mais elle est considérée comme trop toxique chez les jeunes patients.

Pour ce qui est des gliomes de haut grade en rechute, nous n'avons pas d'alternative crédible à cette association.

Sur la question du comparateur de chimiothérapie, qui aurait pu être discutée dans une étude comparative chez l'adulte, en fait, on n'a pas du tout de résultat de chimiothérapie probant donc il est difficile de proposer à ces patients un bras thérapeutique alternatif. Pour ce qui est de la radiothérapie, elle ne suffit en général pas dans les formes de haut grade. Pour moi, dans les deux cas, on est dans une situation où on a un « unmet need ». Je n'ai pas le mot français simple pour dire la même chose.

M. le Pr COCHAT, Président.- « Besoin médical non couvert » est le terme approprié.

M. le Dr GRILL.- C'est un besoin médical non couvert qui a donc fait que le corps médical était très intéressé par cette combinaison thérapeutique. Les points critiques à évaluer sur la qualité de la démonstration, pour moi, c'est qu'il y a une efficacité indiscutable et par contre, la toxicité est incomplètement étudiée.

Je veux insister sur le fait que la durée optimale de traitement n'a pas été définie pour les gliomes de bas grade notamment, et dans notre expérience de cette association, nous avons des difficultés à arrêter le traitement parce qu'on se retrouve très fréquemment, surtout chez les enfants, avec une récurrence de la pathologie extrêmement rapide à l'arrêt du traitement.

Cela veut dire que ce sont des patients qui restent sous cette association thérapeutique pendant des périodes beaucoup plus longues que celles qui ont été étudiées dans les essais présentés. C'est pour cela que le chef de projet vous disait que nous étions très désireux qu'il y ait un suivi de la toxicité à long terme de ces patients. Je ne vais pas vous parler d'anecdote personnelle, mais on se rend compte chez des patients qu'on a traités plus de 5 ans, et nous en avons maintenant quelques-uns qu'on se retrouve avec des toxicités qui deviennent rédhibitoires pour la poursuite du traitement.

La population étudiée est appropriée, avec une extrapolation possible. Les critères de jugement me convenaient également et dans les deux cas, l'efficacité est importante, même si elle est difficile à quantifier pour les gliomes de haut grade par absence de données historiques satisfaisantes.

En particulier, les données utilisées habituellement sont sur l'ensemble des gliomes malins, et là, on s'intéresse à un sous-type spécifique dont le pronostic, en première ligne, est meilleur que les gliomes malins tout-venant.

Par contre, le critère de réponse très élevé est plus que ce qu'on n'a jamais vu dans aucune étude, quelles que soient les sous-populations auxquelles on aurait pu s'intéresser. Par exemple, on a des phases 2 où on a zéro réponse radiologique objective sur l'ensemble de la cohorte donc même si dans la cohorte il y a peu de patients avec ces tumeurs, il n'y a pas de réponse non plus qui ait été vue. Sur le court terme, il n'y a pas de souci de tolérance.

Je voulais porter à la connaissance du comité d'évaluation l'existence de molécules concurrentes en développement. Nous pourrions revenir dessus éventuellement dans la discussion. Je sais que ce n'est pas nécessairement l'objet de l'examen qui est fait aujourd'hui,

mais c'est important pour comprendre ce champ thérapeutique extrêmement évolutif à l'heure actuelle.

J'ai un peu parlé des deux en même temps, excusez-moi, mais sur les hauts grades, je voulais insister sur un seul point qui est que la combinaison de la radiothérapie - qui est un traitement de première ligne et qui est éventuellement un traitement qui est utilisé aussi à la rechute – et de cette association n'a pas été étudiée.

C'est un point de vigilance pour les prescripteurs qu'il n'y a pas de données y compris dans la littérature, où il n'y a que de petites études très parcellaires dans les métastases cérébrales de mélanomes, où cette possibilité de combiner la radiothérapie et ces traitements a été testée, mais là encore, les volumes d'irradiation utilisés pour traiter des métastases de mélanomes ne sont pas forcément les mêmes que ceux utilisés pour traiter des gliomes de haut grade. Là on est dans une inconnue et bien évidemment, la question va se poser pour les cliniciens en charge de ces patients.

En conclusion, pour ce qui est de l'impact sur la morbidité, il est certain pour les gliomes de bas grade et il est fortement suggéré pour les gliomes de haut grade. En termes d'organisation des soins, on va vers une simplification du traitement, un moindre recours et une réduction des hospitalisations avec une toxicité de ces médicaments qui nécessite d'être apprise, qui n'est pas communément distribuée sur le territoire pour les médecins prenant en charge ces patients, et il est important de faire un point d'action, je pense.

C'est-à-dire que lorsque ce médicament va être sur le marché, tout le monde va pouvoir l'utiliser et il y a un certain nombre de personnes qui n'ont pas l'habitude de gérer cette toxicité qu'on connaît bien dans les centres de recours mais pas forcément bien ailleurs, ce qui va faire que des traitements vont être arrêtés ou mal conduits pour des raisons de mauvais management de la toxicité alors qu'on est en face de médicaments extrêmement efficaces.

C'est quelque chose où il y a probablement des actions de formation à destination de prescripteurs qui doivent être mises en place. Je n'ai pas besoin de vous faire un dessin, c'est une amélioration substantielle de la qualité de vie des patients. Même si la toxicité au long cours de ces médicaments peut, dans certains cas, être difficile à supporter par les patients, cela n'a rien à voir avec les autres traitements comme la chimiothérapie.

La population cible me paraît bien définie. Je reviens sur les recommandations particulières qui sont la surveillance de la toxicité à long terme et la prise en compte des alternatives avec les nouveaux médicaments dont je parlais tout à l'heure, ainsi que la toxicité avec la radiothérapie.

En ai terminé, je vous remercie de votre attention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jacques. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai regardé les comparaisons indirectes pour les hauts grades, puisqu'il n'y avait pas de comparaison. Vous l'avez compris, c'était une cohorte de 41 enfants. Ils l'ont comparé au témozolomide qui a un accès précoce qui a été renouvelé dans une indication différente qui est le neuroblastome.

Je voudrais peut-être que l'expert revienne sur l'utilisation de ce médicament dans les gliomes. Les deux essais qui ont été utilisés sont des données qui venaient d'essais monobras également, l'un qui a été conduit chez 34 patients – mais dont ils ont extrait les 25 qui ressemblaient à ceux de la cohorte qu'on vient de voir – et un deuxième essai qui était encore plus petit puisqu'il avait inclus 20 patients traités et qui en plus était une étude en plus monocentrique.

En termes de méthode, nous disposons pour le deuxième essai de données individuelles puisque vous voyez qu'il y avait un tableau dans la publication qui listait les données individuelles des 20 enfants inclus, notamment la réponse — les deux colonnes de droite — et la PFS, ce qui a permis aux auteurs de récupérer ces données individuelles.

Ils ont fait deux méthodes. Pour les données agrégées, c'est-à-dire la survie de la deuxième étude et puis tous les critères de la première, ils ont fait une MAIC à partir des données agrégées qui vise à estimer l'effet du traitement dans la population des essais publiés. Pour les données individuelles des patients de l'essai, sur les 20 patients qu'on vient de voir, ils ont fait une pondération inverse sur score de propension en visant à estimer l'effet du traitement chez les traités.

La difficulté principale de ces approches, à mon avis, ce sont les effectifs, puisque toutes ces méthodes ont été développées pour des échantillons beaucoup plus importants et sur des échantillons inférieurs à 30 patients, la littérature montre que ces approches sont très incertaines, en termes de validité.

Par ailleurs, on peut noter également que ce sont des approches qui nécessitent la prise en compte de tous les facteurs, non seulement modificateurs d'effet et pronostiques, et seuls trois ont été pris en compte, ce qui semble insuffisant eu égard au pronostic de la maladie. Pour moi, la limite principale réside dans les effectifs qui sont vraiment à la limite de la validité de ces méthodes.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Sylvie. Jacques, veux-tu commenter sur ce point ?

M. le Dr GRILL. - Oui, je veux bien. Pouvez-vous remettre le tableau des patients de l'étude de Verschoor et al., dont je fais partie ? Je ne pensais pas que des gens regardaient encore cette vieille étude. Dans l'étude, il y a des diagnostics qui sont mis. La plupart des études de gliome de haut grade ne vont pas aller dans les diagnostics précis.

Or, le diagnostic qui correspond aux tumeurs avec des mutations V600E de BRAF dans les gliomes malins, ce sont des xanthoastrocytomes pléomorphes anaplasiques — il n'y en a aucun dans cette liste de diagnostics — ou des gangliogliomes anaplasiques, dont il n'y a aucun dans cette liste. En fait, il est probable que dans cette étude — et à l'époque on ne cherchait pas la mutation V600E de BRAF, comme vous l'imaginez — il y ait par hasard une tumeur avec un mauvais diagnostic qui aurait eu une mutation V600E de BRAF, mais globalement, on a zéro patient qui ressemble aux patients qui ont été étudiés ici.

Ce serait un travail intéressant mais extrêmement fastidieux de retrouver dans toutes les phases 2 de gliomes de haut grade les patients traités et comme ce pourcentage de patients

avec ce gliome représentent au mieux 10 % des gliomes de haut grade dans une étude, pour moi, il n'y a qu'une étude en première ligne en phase 2 randomisée qui a regardé cela.

C'est l'étude HERBY, mais c'était au diagnostic. La seule chose que l'on sait de cette étude, c'est que le pronostic global en matière de survie globale est meilleur chez les patients qui ont cette forme de gliome que chez les autres — c'est tout ce que l'on peut dire — avec le traitement classique qui est le TEMODAL. Le TEMODAL est donc le comparateur adapté, il n'y a pas à discuter là-dessus, parce que c'est ce qui est fait à la remorque des adultes pour les gliomes de haut grade des enfants tout-venant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert ?

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur le critère de jugement. Le suivi médian était de 19 mois sur des critères radiologiques. Vous nous avez dit que les patients traités par chimiothérapie avaient une espérance qui était de plusieurs années, 5 ou 6 ans d'après ce que j'ai compris. Or, quand ils ont la chimiothérapie dans l'essai, la réponse radiologique n'est pas très bonne. Ils évoluent quand même, malgré tout.

Le critère radiologique est-il un vrai critère de substitution, puisqu'on n'a pas de données cliniques, on n'a que des données radiologiques ? On voit qu'avec la chimiothérapie, ils continuent à évoluer avec un suivi médian de 18 mois et pourtant vous nous dites que sur les bas grades, ils peuvent avoir une espérance de vie de plusieurs années alors qu'ils continuent à évoluer. Je ne parle que des bas grades. Doit-on prendre en compte ce critère radiologique ?

M. le Dr GRILL.- Je sais que par exemple, pour les gliomes de haut grade, c'est l'OS qui est retenu souvent comme critère de jugement principal dans les phases 2 ou les phases 3 randomisées, et nous savons que pour le gliome de bas grade, c'est inadapté parce que nous savons que ce sont des patients qui ont toujours une survie globale qui est relativement bonne et qui sont éventuellement sujets à de multiples lignes de traitement.

C'est une pathologie qui a une très grande chronicité, qui est finalement évolutive pendant toute la période pédiatrique, et ce n'est guère que vers l'adolescence que le profil évolutif change réellement avec une diminution significative des récives avec le temps.

Le critère de réponse est le critère le plus objectif, et il a pour l'instant été difficile à étudier correctement dans les études. Cette étude fait partie de celles qui se sont basées sur cela, mais ce n'est pas la seule. La plupart des études modernes de ces agents sont basées sur le taux de réponse, car on a pu montrer dans certaines études de chimiothérapie standard que le taux de réponse était lié à la survie sans progression, et c'est très important pour des patients qui vont avoir plusieurs lignes de traitement dans l'enfance.

Il faut que vous ayez en tête qu'un enfant qui a le diagnostic d'un gliome de bas grade à l'âge de 4 ans, possiblement, va avoir cinq ou six lignes de traitement pendant sa vie, jusqu'à l'adolescence où la tumeur peut peut-être ralentir son évolution et où le patient devient plus facilement irradiable, ce qui est un traitement définitif de ces pathologies.

La survie sans progression est un critère extrêmement important parce que cela donne des intervalles libres sans traitement pour ces patients, et on a montré que c'était lié au taux de

réponse. C'est pour cette raison que l'on se satisfait d'un critère de taux de réponse objective radiologique comme critère de jugement, avec en plus une différence aussi en termes de survie sans progression, comme on l'a dit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'avais une question. Tu as beaucoup insisté sur les améliorations en termes de tolérance et de qualité de vie dans les deux groupes, versus les traitements dits conventionnels. Pour les hauts grades, on est un peu embêté parce qu'il n'y a pas d'élément de comparaison qui permette de trancher. Est-ce que pour toi, ces éléments de tolérance, sans même parler de la quantité d'effet des traitements en termes de survie globale ou de survie sans progression, sont un élément de valorisation suffisant pour que toi et d'autres changent complètement leurs habitudes thérapeutiques ?

M. le Dr GRILL.- Oui. Je réponds de façon assez catégorique, pour des patients qui sont en rechute d'une pathologie avec un pronostic. Un gliome de haut grade qui rechute après radiothérapie, on ne sait pas le guérir, de façon un peu brutale, mais cela fait partie des choses que l'on ne sait pas faire, donc on n'a pas envie d'exposer ces patients à des thérapeutiques extrêmement toxiques pour des bénéfices qui n'en sont pas.

Cette association thérapeutique est très bien tolérée chez l'enfant sur les périodes d'étude. Ma seule inquiétude, en termes de tolérance, est pour le sous-groupe des gliomes de bas grade pour lequel on a eu du mal à arrêter le traitement. On est dans une situation très différente de la chimiothérapie. La chimiothérapie, que l'on ait une réponse ou non, on est obligé de l'arrêter parce qu'on va arriver à une dose cumulée qu'on va considérer à un moment donné comme trop toxique donc le traitement s'arrête et on voit ce qu'il se passe. Souvent, dans les six mois, la maladie revient.

Pour ces traitements-là, la tolérance est suffisamment bonne pour qu'on puisse être dans une situation où on peut prolonger le traitement, et je vous ai parlé de patients qui ont eu ce traitement pendant plus de 5 ans, donc l'incertitude que nous avons pour cela, c'est que je commence à voir des patients qui ont 5 ans de traitement et pour lesquels je me pose de vraies questions d'arrêt du traitement pour des toxicités qui n'étaient pas du tout apparues dans les premières années de traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, c'est très important, merci. Michel Clanet ?

M. CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation, je pense qu'elle était effectivement très claire et importante sur ce type de tumeur. Je reviens sur la survie globale. Je vais vous poser à nouveau la question de savoir si dans les bras grades, vous considérez que la survie globale n'est pas un critère pertinent dans la mesure où vous avez dit par ailleurs que l'on visait la guérison.

Je me posais également la question de savoir, dans ce contexte de survie globale, depuis quand on a la mutation BRAF et depuis quand on a pu identifier l'évolution particulière de ces tumeurs par rapport aux gliomes en général, et donc savoir si vous avez le recul suffisant pour pouvoir confirmer que chez ces patients, la survie globale est bonne. La survie globale n'est pas le critère et je pense que c'est quand même pour nous, dans la réflexion sur la façon dont on va évaluer ce produit, un élément important.

Deuxièmement, vous avez dit qu'il y avait un risque que la prise en charge de ces patients puisse se faire dans des situations ou dans des lieux où il n'y a pas l'habitude d'utiliser ce type de médicament, mais est-ce que tous ces enfants – ce n'est quand même pas très fréquent, il y a la mutation - ne sont pas pris en charge dans des centres hautement spécialisés ? Ce sont mes deux questions.

M. le Dr GRILL.- Sur la première question concernant la survie globale, l'identification de la mutation V600E de BRAF et sa recherche un peu plus systématique a une dizaine d'années. On peut se reporter à une publication du groupe de Toronto, avec Cynthia Hawkins comme dernier auteur. Je n'ai plus l'année en tête, mais je pourrai la fournir. Dans celle-ci on démontre l'effet de la mutation sur la chimiothérapie.

Pour les patients qui ont une mutation V600E de BRAF, on a une moins bonne évolution à la fois après chirurgie et après chimiothérapie, donc nous avons isolé que la population avec des mutations V600E de BRAF avait un pronostic plutôt plus mauvais que la population des gliomes de bas grade habituellement, avec, en termes d'OS, peut-être une toute petite différence sur le très long terme, mais les évolutions de ces pathologies étant longues, une étude pour voir une différence d'OS doit s'étaler sur plus de 10 ans pour pouvoir montrer une petite différence d'OS. Il est donc assez compliqué de se baser sur l'OS comme critère de jugement.

La PFS, par contre, sur les périodes d'étude que l'on peut faire, est clairement différente et en défaveur des formes mutées V600E avec nos traitements classiques. Aujourd'hui, lorsqu'on a une association thérapeutique dont l'efficacité est meilleure que le traitement de chimiothérapie classique, en termes d'OS et de PFS, on est prêt à changer nos pratiques pour cette association.

Ensuite, la deuxième question porte sur l'expérience de traitement de ces patients. En fait, jusqu'à présent, ces patients étaient beaucoup traités dans des centres experts dans le cadre d'études, avec une centralisation de l'information et de la connaissance, mais les gliomes de bas grade pédiatriques sont toujours traités et pilotés à partir d'un CHU ou d'un centre anticancéreux, donc on est quand même dans un centre expert, mais est-ce qu'on est expert quand on traite deux patients par an avec cette pathologie avec ce traitement ? Je pense que non.

Pour nous, qui en avons traité énormément dans un gros centre comme le mien, je découvre encore aujourd'hui des effets secondaires de cette pathologie que je ne connaissais pas. J'ai des patients qui ont eu des troubles ophtalmologiques, alors que c'est plus clairement en rapport avec le tramétinib, et que je n'avais jamais rencontré en termes de champ visuel. Ce sont des patients dont on sait qu'on doit les surveiller sur le plan ophtalmologique, mais on arrive encore à avoir des découvertes sur le plan toxique, et je ne suis pas du tout certain que sur le long cours, on ne va pas découvrir d'autres choses. Je trouve donc qu'on est amené à encadrer la prescription et le suivi de ces patients post-AMM. En tout cas, j'en suis convaincu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous prenons une dernière question de Francis Bonnet. Hugues, je suis désolé.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la notion de récurrence à l'arrêt du traitement. Est-ce que concrètement, vous avez été confronté à ce problème ? Si oui, c'est vraisemblablement pour des problèmes de toxicité que vous évoquez. Quel type de problème de toxicité vous ont amené à arrêter le traitement et à observer éventuellement une récurrence ?

M. le Dr GRILL.- On a arrêté le traitement parfois sans toxicité parce que nos thérapeutiques, habituellement, dans ces pathologies, sont sur un an et demi, deux ans au grand maximum. Au bout de deux ans, on se dit qu'on va essayer d'arrêter, pas nécessairement devant une toxicité, et on n'y arrive pas. On a de façon assez rapide, à la levée de l'inhibition par la combinaison, la récurrence de la tumeur, parfois très symptomatique, parfois moins, mais en tout cas aujourd'hui — et c'est pour cette raison que je vous parle de patients que nous traitons depuis 5 ou 6 ans — il y a des patients pour lesquels nous ne sommes pas arrivés à arrêter le traitement.

Les seuls patients pour lesquels j'ai l'expérience d'un arrêt thérapeutique qui ne s'est pas soldé d'une récurrence, ce sont les adolescents, peut-être parce que, justement, à l'adolescence on a un ralentissement du profil évolutif de ces tumeurs qui fait qu'on peut avoir une chance d'arrêter le traitement.

Ce que nous avons donc dû faire dans un certain nombre de cas, pour des toxicités rédhibitoires, néphrologiques, ophtalmologiques, c'est qu'on a été amené à faire de la radiothérapie, ce que l'on ne fait jamais avec plaisir chez les enfants petits, et ce n'est pas toujours très simple de traiter ces patients. Même si on arrête le traitement peu avant, le temps que la radiothérapie fasse effet, la maladie continue d'évoluer. Ce sont des situations complexes qui font qu'il y a un certain nombre de patients pour qui, quand ils tolèrent le traitement, on n'ose pas l'arrêter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Jacques, pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Bonne journée.

(M. le Dr Jacques Grill quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous nous laissons quelques petites questions. Hugues, veux-tu y revenir ou est-ce que l'absence de l'expert bloque ta question ?

M. le Dr BRONDON, membre de la CT.- Ma question était que finalement, si on traite les tumeurs de bas grade qui n'altèrent pas le pronostic vital ou peu, j'imagine que c'est essentiellement parce qu'elles ont des conséquences fonctionnelles majeures, notamment chez l'enfant. Je pense que dans le dossier, il manque des évaluations fonctionnelles, sur le pronostic fonctionnel des enfants traités.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. C'est ce qu'avait dit Albert aussi dans sa question. On a surtout des données d'imagerie et très peu de données cliniques. On est bien d'accord là-dessus, tout à fait. C'est une des grosses critiques. Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voulais revenir sur ce que j'avais dit l'autre jour en Bureau, il me semble. Il y a deux points et il y en a un qui me gêne particulièrement pour évaluer l'ASMR.

J'ai l'impression que l'histoire naturelle de ces tumeurs n'est pas bien connue. Si la mutation est connue depuis 10 ans et s'ils disent qu'il faut au moins 10 ans pour éventuellement commencer à voir quelque chose, je pense qu'on ne connaît pas bien quelle est l'histoire naturelle, sur le long cours, de ces enfants. La réflexion sur le critère principal et donc l'ASMR IV ou AMSR III me pose problème.

Le deuxième point concerne les manifestations cliniques. Ces tumeurs sont des tumeurs qui sont souvent infiltrantes, celle-là particulièrement. Les mutations BRAF en neuro-oncologie pour moi, n'existaient pas il y a une dizaine d'années, mais donc ce sont des tumeurs infiltrantes et par conséquent, elles n'ont pas obligatoirement un retentissement fonctionnel évident. Souvent, lorsque les tumeurs évoluent, elles prennent du volume et c'est finalement une hypertension intracrânienne tardive, plutôt que des signes focaux que l'on a, par contre, dans les tumeurs de haut grade. Je voulais donc simplement souligner que dans ce contexte particulier, il est possible que ces enfants restent longtemps asymptomatiques justement en raison de ces facteurs-là. Vous pouvez avoir un énorme lobe temporal droit et même gauche, sans avoir de signe clinique, ou avec des signes cliniques très mineurs et c'est ce qui fait la difficulté de la corrélation anatomoclinique dans le contexte de ces pathologies.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Clémence ?

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Je voulais donner mon avis sur le SMR et l'ASMR sur les gliomes de haut grade. Même si on a de faibles niveaux de preuve et même si ce n'est pas comparatif, malgré tout, l'expert nous explique que sous ce traitement, par exemple quand ils hésitent à faire la radiothérapie, la tumeur peut continuer à évoluer.

On a l'impression que cela a quand même un effet qui semble important, même si ce n'est pas comparatif, et pour lui c'est un médicament majeur donc même si on a une absence de comparateur, j'ai envie de donner un SMR important parce qu'il y a une efficacité qui semble importante pour l'expert, mais en effet, c'est l'ASMR qui est difficile. Ce n'est pas comparatif, il y a des toxicités au long terme, ce n'est pas bien évalué. J'aurais plus tendance à dire ASMR IV parce que c'est démontré de façon non optimale, mais il y a un gain. Je trouve l'ASMR II un peu excessive, en tout cas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons un tout dernier commentaire de Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pense qu'il faut scinder les deux types de tumeurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous allons le faire.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans les tumeurs de haut grade, si j'ai bien compris, il y a un tiers de réponse complète. Même si ce n'est pas comparatif, en termes d'oncologie, un tiers de réponse complète avec un traitement radiologique, c'est quand même un argument important pour une efficacité importante.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, je suis d'accord. Nous allons voter. Je rappelle que l'industriel demandait un SMR important et une ASMR II, sans dissociation entre les bas grades et les hauts grades. Pour le vote, je pense qu'il faut que nous séparions les deux. Au niveau du Bureau, nous avons partagé un peu tous vos commentaires et nous proposons un SMR

important dans les deux groupes, mais une ASMR IV pour le bas grade et une ASMR V pour le haut grade.

J'avoue, et c'est mon avis, que je ne sais pas si nous n'avons pas été un peu sévères par rapport à ce qu'a dit l'expert, donc je vous laisserai faire vos votes, mais les éléments de tolérance et de qualité de vie, qui sont quand même numéro 1 là-dessus, ne sont certes pas démontrés, mais il a été d'une entièreté dans ses réponses à ce sujet qui fait réfléchir.

Méthodologiquement parlant, c'est vrai que nous n'avons pas les outils pour considérer qu'quoi que ce soit était autre qu'exploratoire. Nous proposons de ne pas mettre d'ISP dans aucun des groupes. Ce qui est ennuyeux, comme l'ont dit plusieurs d'entre vous, c'est le fait qu'on n'ait pas de critère clinique de jugement alors que les critères cliniques sont effectivement très importants dans ce contexte-là. Pour le bas grade, je pense qu'il faudra une étude post-inscription, peut-être même aussi pour le haut grade.

Un chef de projet, pour la HAS.- En effet, la question se pose principalement pour les bas grades étant donné que c'est une maladie indolente où les traitements vont être administrés en chronique. Nous l'avons fait pour VITRAKVI lors de l'évaluation initiale. On avait fait une demande d'étude post-inscription pour avoir des données à plus long terme et nous l'avons réévalué l'année dernière et pour le coup il y a eu une valorisation de l'ASMR, un ISP.

Je vous projette l'étude post-inscription pour VITRAKVI qui avait été ainsi rédigée. C'était « à partir de la cohorte SACHA, avec la mise en place par le laboratoire qui se rapprochera des gestionnaires de ce registre pour étudier en pratique clinique courante cette association, avec notamment caractéristiques et antécédents de traitement des patients ».

Là, les antécédents de traitement des patients, pour le bas grade, cela s'applique un peu moins parce qu'on est en première ligne systémique. Il y avait également la description du profil de tolérance, s'il y a des résistances secondaires, et les traitements ultérieurs. C'était assez général, mais cela permettait de balayer tout l'usage à long terme.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Il n'y a pas d'élément de qualité de vie. Il y a certes la tolérance, mais pas de qualité de vie en tant que telle.

Un chef de projet, pour la HAS.- En effet, il faut que nous réfléchissions à le rajouter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que dans ce type de tumeurs, c'est plus important que dans les fibrosarcomes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Voulez-vous que je remette la grille pour discuter l'ISP ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si tu veux, mais je pense qu'il n'y avait pas de critère incitant à mettre un ISP. Je vous laisse voter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a quand même des effets de toxicité importants.

Mme le Pr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- Quitte à parler des aspects fonctionnels, ne faudrait-il pas mettre quand même un bilan neuropsychologique ? On parle de qualité de vie, mais les problématiques principales de ces enfants, ce sont les troubles des apprentissages et

neurologiques. Je pense que ce serait le meilleur critère par rapport à la question qui était posée tout à l'heure.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pas meilleur, mais complémentaire et indiscutable. Tu as raison.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous ajoutons cet élément pour l'étude post-inscription.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est spécifique de ces tumeurs donc je pense qu'il faut le mettre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous vous proposerons du coup un libellé d'étude post-inscription pour l'adoption. Nous allons retravailler cela avec la cellule données en matière.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pouvons passer au vote.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous faisons donc deux votes séparés, un pour les bas grades et un pour les hauts grades et si cela vous va, nous vous laissons préciser d'abord bas grade et ensuite haut grade, comme ça on ne vous appelle qu'une fois. Est-ce que c'est ok pour toi, Pierre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, avec le bas grade en premier, et pour chacun, vous donnez ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le bas grade, il y a 22 voix contre un ISP, 22 voix pour un SMR important, 18 voix pour une ASMR IV et 4 voix pour une ASMR III.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Pour le haut grade, il y a aussi 22 votants. Il y a 22 voix contre un ISP, 20 voix pour un SMR important et 2 voix pour un SMR modéré, 18 voix pour une ASMR IV, 3 voix pour une ASMR V et 1 voix pour une ASMR III. C'est donc un SMR important et une ASMR IV pour le haut grade.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils ont donc tous les deux un SMR important et une ASMR IV.