



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. RETSEVMO - Examen — Post-AMM – Renouvellement / RETSEVMO – Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à RETSEVMO. Nous faisons entrer Julien Hadoux.

(M. le Dr Julien Hadoux rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Julien. Nous allons voir ensemble le dossier de RETSEVMO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite nous te donnons la parole, puis il y aura l'expertise du Professeur Sylvie Chevret pour la méthodologie et du Professeur Julien Péron sur le plan clinique. Je vais laisser la parole à Alexandre pour les liens d'intérêt, en sachant que comme tu as des liens d'intérêt affichés, tu ne pourras pas participer au débat.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Tout à fait. Pour ce dossier il n'y a donc pas de déport et concernant le Docteur Hadoux, dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le Docteur Julien Hadoux.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, vous examinez un renouvellement d'accès précoce et un dossier de droit commun de la spécialité RETSEVMO qui est une thérapie ciblée de type inhibiteur de tyrosine kinase dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé à mutation RET positive.

Très brièvement, je vais vous donner quelques mots de contexte. Vous avez représenté ici en bleu sur cette diapositive les éléments relatifs à la deuxième ligne et plus et en rouge les éléments relatifs à la première ligne. C'est un produit qui a obtenu une AMM conditionnelle chez les personnes de plus de 12 ans en deuxième ligne et plus et plus spécifiquement après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandetanib et c'est une AMM qui avait été conditionnée aux résultats de l'étude comparative randomisée de phase 3, l'étude LIBRETTO-531 chez des patients en première ligne de traitement.

Vous avez octroyé à ce produit en juin 2021 une ASMR V et un SMR faible dans l'indication de l'AMM initiale sur la base d'une étude non comparative de phase 1-2, LIBRETTO-001, et cet avis avait donc été conditionné à une réévaluation dans un délai maximum de 3 ans avec l'obtention de données de comparaison de RETSEVMO à la prise en charge habituelle et de données des patients traités par RETSEVMO en France sur la base d'un registre préexistant, le registre TUTHYREF. Vous souhaitiez également être destinataires des résultats de l'étude de phase 3, LIBRETTO-531.

On n'est pas dans le cadre d'une demande de réévaluation à proprement parler puisque le produit n'a jamais été inscrit, mais dans le cadre d'une nouvelle demande d'inscription, en deuxième ligne et plus et pour laquelle le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV et un ISP. Vous voyez qu'entre temps, le produit a eu un élargissement de son AMM dès la première ligne de traitement et vous l'avez vu très récemment en première ligne, vous

lui avez octroyé un accès précoce en première ligne de traitement, un SMR important et une ASMR IV dans le cadre du droit commun.

Pour ce qui est de l'accès précoce, il avait eu un premier accès précoce dans l'indication initiale de l'AMM, donc en deuxième ligne et plus, en mai 2022. Un an plus tard, il a été renouvelé une première fois, et là, ils reviennent avec une deuxième demande de renouvellement dans l'indication initiale de l'AMM, à savoir après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandetanib. Pour ce qui est de l'accès précoce, nous disposons d'une actualisation des données de l'étude LIBRETTO-001 et des données du PUT-RD.

Pour ce qui est de la nouvelle demande d'inscription, nous disposons, en plus des données actualisées de LIBRETTO-001, d'une partie des données qui avaient été demandées en juin 2021, à savoir les résultats de l'étude de phase 3 comparative chez des patients en première ligne, et une des deux études post-inscription, à savoir l'étude RECALIB-RET, qui est une étude de comparaison indirecte, sur laquelle nous reviendrons tout à l'heure. En revanche, nous ne disposons pas des données issues du registre TUTHYREF puisque le produit n'a pas été inscrit.

Pour ce qui est des données à l'appui de la nouvelle demande d'inscription, je vais passer très vite sur les données précédemment évaluées. Pour ce qui est de l'actualisation des données de LIBRETTO-001 chez les patients prétraités, on a des résultats qui étaient cohérents avec ceux qui avaient déjà été observés avec un taux de réponse objective à 77,6 %. Pour ce qui est des résultats chez des patients en première ligne de traitement avec l'étude LIBRETTO-531 randomisée comparative, on avait un bénéfice en termes de survie sans progression en faveur du bras selpercatinib, avec un HR à 0,28.

Pour ce qui est des nouvelles données disponibles, nous disposons d'une des deux études post-inscription demandées, à savoir l'étude RECALIB-RET, qui est une étude comparative non randomisée qui avait pour objectif de comparer les données de l'étude LIBRETTO-001 à celles d'une cohorte externe. Ce bras de contrôle externe était multisource, avec des données issues du registre national français TUTHYREF, des données issues d'une étude américaine et des données issues de dossiers médicaux de patients de différents pays européens. Pour le bras selpercatinib, c'était les patients de LIBRETTO-001, avec 179 patients inclus initialement, et pour le bras de contrôle externe, ils avaient réussi à récolter les données de 51 patients, et on était sur 38 patients pour l'analyse des données après appariement.

Le critère de jugement principal était donc la survie sans progression qui était significative avant ajustement et qui devenait non significative après ajustement sur le score de progression. Pour ce qui est des données relatives au renouvellement d'accès précoce, sur cette nouvelle période de 1 an, nous avons eu 50 demandes d'accès précoce supplémentaires, il y avait 61 patients qui étaient toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse et on a 9 patients qui ont dû arrêter le traitement, principalement pour progression de la maladie.

Au total, pour ce qui est du dossier d'inscription, nous disposons d'une actualisation des données de faible niveau de preuve LIBRETTO-001, avec un critère intermédiaire. Nous disposons des données d'une étude de phase 3 comparative, randomisée, mais chez des patients dans une autre ligne de la stratégie thérapeutique que celle que nous sommes en train d'évaluer puisque c'était en première ligne de traitement. Pour ce qui est des études

post-inscription, nous disposons d'une des deux études post-inscription qui avaient été demandées, l'étude RECALIB-RET, qui est une étude de comparaison indirecte avec plusieurs méthodes méthodologiques sur laquelle le Professeur Sylvie Chevret reviendra tout à l'heure.

Nous avons des données très limitées dans la population pédiatrique. Nous avons, comme je vous le disais, 57 demandes d'accès précoce supplémentaires pendant cette nouvelle période d'un an. Il est à noter que le produit a obtenu son AMM dès la première ligne de traitement et que donc, son utilisation en deuxième ligne de traitement est amenée à diminuer prochainement.

Pour ce dossier, nous avons donc fait appel à l'expertise du Docteur Hadoux dans le cadre d'une audition compte tenu de ses liens d'intérêt. Nous disposons également du rapport écrit du Professeur Péron qui n'a pas pu être là aujourd'hui, mais dont je pourrais vous livrer les conclusions. Pour l'expertise en biostatistique, nous avons fait appel au Professeur Sylvie Chevret. Il n'y a pas de contribution d'association de patients.

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

M. le Dr HADOUX.- On m'a demandé de retravailler sur l'indication de deuxième ligne. Les carcinomes médullaires de la thyroïde, c'est un sous-groupe de cancer de la thyroïde assez rare puisque ce n'est que 5 % des cas. Cela vient des cellules C. On estime l'incidence à 2-3 par million et pour les formes avancées qui ont besoin d'un traitement systémique, on est à 0,5 à 1 par million. On est donc dans le cancer ultra rare, cela fait 30 à 60 cas par an en France, ce qui correspond aux données que j'ai pu voir sur l'accès précoce, puisqu'on est à 54 patients ou quelque chose comme cela. Cela me paraissait donc cohérent.

70 % à 80 % des patients ont une mutation RET. Plus le stade est avancé, plus le pourcentage de mutations RET est élevé. Ce sont des patients qui ont des lésions métastatiques majoritairement au niveau du poulmon, du foie, des os et une des particularités de ce cancer, c'est que cela sécrète la calcitonine qui va donner des diarrhées qui peuvent être très handicapantes pour les patients, à savoir 10 selles par jour, avec des gens qui, dès qu'ils entrent dans une pièce, essaient de voir où sont les toilettes et qui ont vraiment une altération de la qualité de vie.

Concernant la survie médiane globale au stade avancé, ce sont nos premières données, et on est un peu en train d'analyser finement la base TUTHYREF, nous avons 600 patients et on est à 9,5 ans, donc à quasiment 10 ans de survie médiane pour des patients qui ont une forme avancée, pas au diagnostic initial.

Concernant la stratégie thérapeutique, ce que l'on a comme recommandations, ce sont les recommandations de l'ESMO qui datent de 2022, comme vous le voyez, et qui vont sans doute changer. La première ligne qui était proposée dans les recommandations de l'ESMO, c'était cabozantinib-vandetanib parce que nous n'avions pas encore les résultats de l'étude de phase 3, et il y avait l'option pralsetinib qui n'a pas demandé d'AMM en Europe, et puis selpercatinib qui était noté comme une option. Actuellement en France, on a un seul traitement qui a l'AMM et le remboursement, à savoir le vandetanib. Le COMETRIQ, qui est le cabozantinib, a une AMM européenne et n'est pas remboursé en France.

Ça, c'est une adaptation un peu personnelle des recommandations de l'ESMO, mais qui correspond à peu près à ce que l'on fait en pratique. Globalement, quand on a des patients à traiter, on évalue si la maladie est progressive, à la fois avec le scanner et le temps de doublement de la calcitonine. On évalue si on a une masse tumorale importante, si on a des symptômes, de la diarrhée, et bien sûr s'il y a une mutation RET. Après, on décline. On a des patients qui vont avoir une faible masse tumorale, pas de progression, pas de symptôme selon les traitements donc on les laisse en surveillance sans traitement, y compris au stade métastatique, puisqu'on sait qu'on peut avoir des survies prolongées.

Chez les patients qui ont une maladie oligométastatique ou une faible masse tumorale, on privilégie les traitements locorégionaux donc la radiofréquence au niveau des métastases du foie ou du poumon, un traitement de radiothérapie au niveau de l'os. On ne traite que les patients qui ont une progression tumorale dans les 12 mois, c'est un des critères qu'on retrouve dans les phases 3, ou une forte masse tumorale, ou alors éventuellement beaucoup de diarrhées liées à la calcitonine. C'est là où, maintenant, dans l'algorithme, on regarde s'il y a une mutation RET ou pas. On cherche de manière systématique chez tous les patients la mutation RET au niveau germlinal parce qu'il y a 10 % à 25 % de formes héréditaires et on cherche au niveau somatique, au moment du diagnostic de CMT avancée, pour décider du traitement.

Finalement, la première ligne à partir de maintenant, puisqu'on a l'accès précoce, cela va être le selpercatinib pour les patients qui ont une mutation RET et en deuxième ligne, on utilisera sans doute le vandetanib, bien qu'on n'ait pas beaucoup de données dans cette situation. Hors AMM, en France, on utilise la chimiothérapie, ce qui est un peu une spécificité française.

Voilà quelques points sur les études. Je me suis concentré sur LIBRETTO-001 et RECALIB-RET et un peu la phase 3, mais plutôt sur le côté qualité de vie en considérant que même si on est en deuxième ligne, les données de qualité de vie de première ligne sont quand même intéressantes à regarder.

En tout cas, dans la LIBRETTO, mais je pense que je l'avais déjà dit la première fois, je pense que la population est assez représentative, en particulier les patients prétraités. On a des délais au diagnostic de maladie métastatique qui sont assez importants, à 54 mois, donc cela correspond à ce que je vous dis, on ne traite pas forcément tout le monde d'emblée.

On a une calcitonine médiane qui est quand même très élevée, donc on a quand même l'impression que ce sont aussi des patients qui ont une masse tumorale significative, donc cela correspond aussi au critère qu'on utilise habituellement. Après, ce sont probablement des patients qui sont en meilleur état général qu'en vie réelle, mais quand même, d'expérience, pour avoir inclus des patients, on a pu inclure des patients qui étaient OMS 2-3 et on a traité des patients OMS 2-3 qui ont vraiment eu un effet symptomatique très important avec cette molécule, donc pour moi, la représentativité est assurée.

Pour le choix du comparateur, c'est l'étude RECALIB-RET à laquelle nous avons participé avec le réseau TUTHYREF, donc si j'ai le droit d'assister à l'analyse du Professeur Chevret, je serai assez intéressé d'avoir son retour parce que nous avons essayé de faire un gros travail pour pouvoir apparier les données de LIBRETTO et de TUTHYREF avec, forcément, les objections méthodologiques que cela peut entraîner.

Sur la pertinence clinique du critère de jugement, forcément, c'est une étude de phase 1-2 pour l'étude LIBRETTO-001 donc on est sur du taux de réponse et de la dose maximale tolérée, ce qui n'est pas très pertinent pour la pratique clinique, mais on a quand même des données de PFS avec un suivi médian qui est assez prolongé.

Là, je vous ai mis les meilleurs résultats qu'on avait avant cette étude LIBRETTO-001, c'était le vandetanib chez des patients progressifs. On est à 21 mois de PFS et à 52 % de réponse chez les patients RET mutés, et dans la LIBRETTO-001 chez des patients prétraités par vandetanib ou cabozantinib, on a une PFS deux fois plus importante et un taux de réponse de 78 %. Ça, plus les données de la phase 3, je pense que c'est quand même assez significatif en termes de pertinence clinique.

Ce qui est intéressant aussi avec ce médicament, c'est qu'on a une réponse très rapide et très profonde de la calcitonine. En fait, la calcitonine baisse dans les 7 premiers jours, et c'est un marqueur pharmacodynamique. En gros, le selpercatinib atteint RET et la calcitonine baisse. Une calcitonine qui ne baisse pas sous selpercatinib, cela peut être un signe d'échec précoce donc c'est quand même quelque chose d'intéressant sur le plan pharmacodynamique.

Ici, ce sont les données de qualité de vie de la phase 3. J'en parle quand même parce que même si c'est de la première ligne, je pense que la qualité de vie comparative, c'est intéressant. Ce qui a été fait, c'est une étude avec une seule question, « je suis gêné par les effets secondaires du traitement », et les patients se gradaient entre « pas du tout », « un peu », « beaucoup ». Vous voyez que les patients ont une proportion de temps avec des effets secondaires qui les gênent qui est plus importante dans le bras contrôle que dans le bras selpercatinib donc sous vandetanib et cabozantinib.

Ce que l'on voit aussi à droite, ce sont les effets secondaires rapportés par les patients. On voit que la proportion de patients atteints par ces effets secondaires est plus importante pour quasiment tous les effets secondaires, sauf peut-être la bouche sèche, sous cabozantinib-vandetanib par rapport au selpercatinib. Il faut quand même noter qu'il manque peut-être un ou deux effets secondaires spécifiques du selpercatinib. Nous allons en reparler après.

Après, ce que vous voyez à gauche, c'est ce score de gêne liée aux effets secondaires et vous voyez que dès le début du traitement sous cabozantinib-vandetanib, on a une augmentation, puis on a une stabilisation de cette gêne liée aux effets secondaires.

Avec le selpercatinib, elle est plus faible, mais on voit que tout doucement, au cours du temps, elle augmente un peu. Elle reste plus faible que pour le cabozantinib et le vandetanib, mais cela peut dire qu'en termes de surveillance des effets secondaires, il faudra qu'on soit un peu vigilant sur la tolérance au long cours, qui petit à petit peut être un peu moins bonne quand on traite au selpercatinib, ce qui est un peu différent du profil de tolérance habituel du cabozantinib-vandetanib.

Voilà mes conclusions. Sur l'impact, il y a un taux de réponse qui est plus élevé, une survie sans progression qui est doublée. Concernant l'avantage en survie globale, je pense que les données ne sont pas matures et on ne peut pas le dire. À mon avis, il n'y aura pas ou peu d'impact sur l'organisation des soins parce qu'on est toujours sur des traitements ambulatoires. Concernant l'impact sur la qualité de vie, je pense que les données de la phase 3

sont assez intéressantes à ce sujet et suggèrent que le traitement est quand même mieux toléré, c'est ce que nous voyons en pratique. La population, ce sont les patients CMT avec une mutation RET, ce sont les patients que nous identifions en pratique clinique.

Sur les recommandations particulières, je pense qu'il faudra quand même mettre l'accent sur la surveillance de la cytolyse hépatique qui est un problème qu'on voit au début, qui peut nécessiter l'arrêt transitoire du traitement, la baisse de dose. Il va falloir continuer à faire les surveillances ECG que nous faisons déjà avec le vandetanib. Il faut rester vigilant parce qu'il y a des allongements du QTc.

Il va falloir continuer à bien prendre en charge l'hypertension artérielle, et puis la gestion des œdèmes et de l'ascite. C'est quelque chose qui n'a pas été bien rapporté, je trouve, dans l'étude de la qualité de vie. Il y a aussi des troubles de l'érection chez l'homme qui sont un peu passés sous le radar. En fait, il va falloir que nous fassions un travail pédagogique pour dire que même si c'est un médicament qui est étiqueté « sélectif », il y a quand même des effets secondaires dont certains sont assez proches des inhibiteurs multikinase sur l'hypertension artérielle, etc., donc il faut qu'il y ait une surveillance spécifique importante.

Je pense que ce sont des patients qui doivent être pris en charge dans le réseau TUTHYREF, parce que ce sont des maladies rares, ce sont des prises en charge particulières et il faut savoir ne pas traiter les patients.

Voilà.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je propose que le chef de projet nous lise le rapport de Julien Péron, puis nous passerons la parole à Sylvie. La question de Charlotte est de faire sortir Julien Hadoux. Je pense qu'il peut écouter les deux rapports, puis nous ciblerons des questions à Julien Hadoux, puis nous aurons une discussion entre nous. C'est pour la délibération qu'il faut qu'il ne soit pas là, pas pour la présentation des données. Cela ne me choque pas.

M. le Dr HADOUX.- J'avoue que cela m'intéresse d'entendre l'avis statistique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Brièvement, dans son rapport, Julien soulignait que les résultats étaient fortement concluants sur la survie sans progression en faveur du selpercatinib chez les patients en première ligne, que pour l'étude de deuxième ligne et plus, RECALIB-RET, les résultats devenaient non significatifs après ajustement, et donc sur ces arguments-là, pour la deuxième ligne et plus, il proposait de maintenir les conclusions précédentes de la CT, à savoir un SMR faible et une ASMR V. Il est pour un renouvellement de l'accès précoce.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais essayer d'y aller rapidement. Je vous rappelle que la qualité d'une comparaison indirecte dépend déjà de la qualité des données des traités et des non-traités qui sont comparés. Je voulais vous rappeler que les traités qui sont utilisés dans cette comparaison indirecte viennent de l'essai LIBRETTO-001, qui est quand même une étude de phase 1 multicohorte, donc c'est une sélection de malades dans un essai de phase 1 précédent. C'est le premier point.

Le deuxième point est le choix du comparateur. Ce sont des cohortes de trois sources différentes, française, européenne et américaine, qui sont d'ailleurs en faible nombre. Cela m'a étonnée de trouver simplement 51 malades à l'issue de ces trois sources, dont 30 Français, et qui ont été traités par cabozantinib, par vandetanib ou par capécitabine + témozolomide pour la plupart d'entre eux.

Le critère de jugement principal est la PFS qui n'est pas mesurée de la même façon dans un essai et dans une cohorte. C'est d'ailleurs ce qui est présenté dans le rapport avec une appellation PFS de vie réelle.

La méthode utilisée pour rendre ces groupes comparables est un appariement sur score de propension. La première chose qui m'a frappée et que je voulais remarquer est l'appariement 1 : 1 sans remise. Comme vous l'avez constaté, dans les effectifs des traités et des contrôles, il y a un grand déséquilibre, ce qui conduit ipso facto, si on fait un appariement 1 : 1, à savoir qu'au mieux, on va garder 50 traités parmi les 179, ce que j'ai trouvé dommage puisqu'ils auraient pu procéder à un appariement avec remise pour pouvoir moins diminuer la taille de l'échantillon qui va être apparié in fine.

Je vous rappelle que le choix des facteurs d'appariement doit être celui de facteurs pronostiques ou modificateurs d'effet. On peut demander à l'expert, qui est un peu juge est partie, si l'ensemble de ces facteurs listés correspond à l'ensemble des facteurs importants dans cette situation. La deuxième chose que je voulais noter, avant de passer aux résultats, c'est la particularité de leur réflexion sur les méthodes d'imputation. Il m'a semblé un peu limite de dire « on ne fait pas d'imputation parce que cela va introduire un biais ». Je pense qu'il y a des méthodes adaptées selon les mécanismes de données manquantes qui peuvent être discutées.

Sur les résultats, on voit que sur le score de propension, l'hypothèse de positivité est respectée, il y avait au moins un traité et un non traité pour chaque valeur du score. Cela conduit donc, sur les 51 contrôles et les 179 traités, à 38 malades traités qui sont donc appariés à 38 contrôles.

J'ai observé quand même des différences résiduelles qui apparaissent surtout sur l'analyse qui est faite sur les sous-échantillons des 30 Français, mais également sur les 38 traités appariés puisque vous voyez notamment que sur la durée de la ligne précédente et la meilleure réponse, il y a des différences moyennes résiduelles standardisées qui sont supérieures à 0,10, qui, je le rappelle, est le seuil retenu d'équilibre consensuel pour s'estimer satisfait de l'échangeabilité des groupes. Dans tous les cas, le résultat de comparaison des PFS n'est pas significatif, comme l'a rappelé le chef de projet tout à l'heure.

Je ne sais pas si Monsieur Hadoux est satisfait de mes commentaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Je propose maintenant que nous ayons des questions uniquement ciblées sur Julien Hadoux. Ensuite, il sortira et nous pourrons poursuivre. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question concernant les diarrhées. Est-ce que les données que vous avez montrées sur la diapositive, où il y a une grosse différence

d'incidence des diarrhées, sont le fait des patients en deuxième ligne — ce sur quoi on doit voter aujourd'hui — ou est-ce un rappel des données de première ligne ?

M. le Dr HADOUX.- C'était dans le rapport écrit. Il y a des données sur les diarrhées dans l'étude LIBRETTO-001 en deuxième ligne. Il y a un effet, que ce soit en première ou en deuxième ligne, sur ce symptôme lié à la sécrétion de calcitonine, et c'est corrélé au fait que l'on voit la calcitonine baisser dans les 15 premiers jours de traitement, même dès la première semaine. C'est un effet que l'on voit moins avec les inhibiteurs multikinase parce que ce sont des médicaments qui peuvent avoir un effet secondaire de type diarrhée, donc on a aussi un effet symptomatique, mais qui est souvent un peu mitigé avec l'effet secondaire diarrhée induit par l'inhibiteur multikinase.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si je comprends bien, il y a donc un effet net en deuxième ligne sur le symptôme diarrhée.

M. le Dr HADOUX.- Oui parce que ce qui a été reporté dans l'étude, c'est l'effet secondaire constipation qui pour les patients n'est pas vraiment un effet secondaire, mais plutôt un effet bénéfique. Il se trouve qu'au long cours, la constipation qui se prolonge peut être problématique, mais en tout cas, au début du traitement, les patients sont vraiment soulagés de cette diarrhée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Claude Daubert ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- J'avais une question un peu spécifique. Vous nous avez expliqué que le cancer médullaire de la thyroïde était une tumeur rare. Elle s'associe, dans un certain nombre de cas, à d'autres localisations tumorales endocriniennes, en particulier les phéochromocytomes ou des tumeurs parathyroïdiennes. Je voulais savoir si des patients avec NEM avaient été inclus dans les études de RETSEVMO et quel était l'effet dans cette catégorie de patients particulière.

M. le Dr HADOUX.- J'aimerais bien le savoir. Le problème, c'est qu'ils n'ont pas fait le recueil de savoir s'il y avait une mutation germinale ou somatique. On essaie d'avoir les données sur l'effet RETSEVMO en fonction des différents sous-types mutationnels, parce qu'il y a différents codons qui peuvent être mutés, mais cette information germinale versus somatique, nous ne l'aurons a priori pas dans les essais LIBRETTO.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne comprends pas comment vous expliquez le fait que, dans la cohorte TUTHYREF, il n'y ait eu que 52 patients alors que vous avez pu en inclure 179 dans LIBRETTO.

M. le Dr HADOUX.- Ce qu'il s'est passé, c'est que nous avons collaboré avec IQVIA LILLY pour fournir des données de la base pour qu'ils puissent les apparier avec l'étude LIBRETTO-001. De tête, on a fourni les données d'une centaine de patients. Il y a eu un gros travail d'appariement qui fait que l'on se retrouve avec 31 patients, mais on a probablement un peu plus de données que cela. Je pense que c'est au moment de l'appariement qu'il y a eu beaucoup de patients exclus. L'étude a été faite par IQVIA LILLY.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Julien, merci pour ton topo et tes réponses à nos questions. Bonne journée.

(M. le Dr Julien Hadoux quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres points à aborder ? Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais rappeler que dans les justifications de leur comparaison indirecte, ils disent que c'est une maladie rare, qu'il n'y a pas de consensus, et il n'y a pas de comparaison directe. J'ai trouvé cela amusant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est une réflexion concernant l'opinion de Julien Péron de poursuivre avec un SMR faible et une ASMR V. Je me demandais si l'effet sur la diarrhée, qui est quand même un effet important dans la qualité de vie, ne justifiait pas un passage de SMR faible à SMR modéré, quelque chose comme cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est understandable, en effet.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Sur l'indication en deuxième ligne, il y avait quand même probablement une indication qui devient caduque très rapidement dès lors que le produit a une place dans la stratégie en première ligne. On voit bien que les rechutes, c'est-à-dire la vitesse à laquelle la deuxième ligne arrive, est quand même assez rapide dans les bras contrôle de l'étude première ligne.

Je pense que le SMR faible peut être aussi lié au fait que la place dans la stratégie thérapeutique n'est quand même plus tellement définie en deuxième ligne aujourd'hui. Cela va être pour traiter les derniers malades qui ne l'auraient pas eu en première ligne. Pour moi, cela ne me choque pas de laisser un SMR faible et une ASMR V dans l'attente qu'il n'y ait plus aucun patient qui le nécessite en deuxième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est un commentaire important. Je propose que nous passions au vote. Nous avons aussi à voter pour le renouvellement de l'accès précoce. Nous allons peut-être commencer par « oui » ou « non » au renouvellement de l'accès précoce, puis vous vous prononcez sur l'ISP, le SMR et l'ASMR dans le droit commun.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour le droit commun, il faudra que nous voyions si nous maintenons ou pas l'avis conditionnel, et il y a les demandes d'étude post-inscription ou pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, donc la levée de la conditionnalité du SMR. Si nous votons sur un SMR faible ou modéré, c'est qu'il n'est pas conditionnel. Non ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a pas forcément d'intérêt de maintenir la conditionnalité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ne dites qu'il est conditionnel que si vous souhaitez qu'il reste conditionnel. Sinon, ce n'est pas la peine. Ou alors, on peut tous ensemble voter pour savoir

s'il y en a qui s'opposent à la levée de la conditionnalité, en amont du vote. Y en a-t-il qui s'opposent à la levée de la conditionnalité ?

(Il est procédé au vote.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Personne ne s'y oppose, donc nous levons la conditionnalité, et nous votons maintenant sur le renouvellement de l'accès précoce et le droit commun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant la décision de renouvellement de l'accès précoce, vous étiez 18 pour et 4 contre, c'est donc un avis favorable pour le renouvellement de l'accès précoce. Concernant le droit commun, vous avez voté pour un SMR faible puisqu'il y a 12 voix pour un SMR faible, 10 voix pour un SMR modéré, et vous avez voté pour une ASMR V puisque vous avez voté à l'unanimité pour une ASMR V et sans ISP à l'unanimité aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien, c'est donc un renouvellement, un SMR faible, une ASMR V et pas d'ISP.

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