



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2024

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

Commission de Transparence

Observations – Inscription - FINLEE 10 milligrammes (dabrafénib) (CT-20655)

Observations - Inscription - SPEXOTRAS 0,05 milligramme/ml (dabrafenib/trametinib) (CT-20695))

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.

Observations – Inscription - FINLEE 10 milligrammes (dabrafénib) (CT-20655)

Observations – Inscription - SPEXOTRAS 0,05 milligramme/ml (dabrafenib/trametinib) (CT-20695))

M. Le Pr COCHAT, Président.-On va commencer par FINLEE et SPEXOTRAS pour des observations qui vont être présentées par notre chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Suite à un avis que vous avez rendu le 12 juin concernant cette association libre de FINLEE, le dabrafenib, un anti-BRAF, et le SPEXOTRAS, le trametinib, un anti-MEK. Cette association libre avait une double indication. Voilà les deux indications qui ont été évaluées le 12 juin dans l'avis de la CT. C'est toujours dans les gliomes, mais pour deux indications. La première, dans les gliomes de bas grade, porteurs de la mutation BRAF chez des enfants, c'est dans le cadre de pédiatrie pour les deux, âgés de plus d'un an et présentant un gliome de bas grade avec la mutation BRAF V600E qui nécessite un traitement systémique. Là, pour la première indication, on est en traitement de première ligne.

La deuxième indication concerne un état plus avancé, dans les gliomes de haut grade, chez des patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie ou chimiothérapie. On est plutôt dans un contexte de deuxième ligne.

La firme qui a reçu l'avis ne revient que sur l'indication de bas grade, c'est-à-dire la première ligne pour laquelle vous avez attribué un SMR important et une ASMR IV. Je me permets juste de vous rappeler un peu pour cette indication de bas grade, sur laquelle ils reviennent, où vous avez donné le SMR important et l'ASMR IV, quelles étaient les données qui ont fondé cet avis.

En tout, pour ces deux indications, on avait une seule étude de phase II. Cette étude comportait deux cohortes, une cohorte comparative qui concerne le bas grade et une cohorte non comparative qui a concerné le haut grade.

Si je reviens sur la cohorte qui nous intéresse, la cohorte comparative dans le bas grade, elle a inclus un total de 110 patients. Elle avait un critère principal qui était le taux de réponse globale, qui était comparé versus la chimiothérapie par carboplatine-vincristine, et on a une supériorité établie sur ce taux de réponse, 46,6 % versus 10,8 %. Il y avait un critère secondaire hiérarchisé qui était la SSP où on a noté une médiane de 20,1 mois versus 7,4 mois en faveur de l'association. Le critère de survie globale analysé n'avait pas montré de différence entre les deux groupes. C'est ce qui a motivé votre vote de SMR important et une ASMR IV.

La firme revient sur ce point. On était obligé de vous le présenter parce que cela touche une rubrique ASMR qu'on ne peut pas traiter en interne. La sollicitation de la firme est une ASMR III au lieu de IV sur les arguments suivants : il s'agit d'une étude comparative versus la bi-chimio. Les résultats sont positifs sur les critères qu'eux jugent comme pertinents, le taux de

réponse et la SSP, et le fait de mettre à disposition une forme galénique adaptée pour la pédiatrie.

La commission doit se reprononcer sur le maintien ou pas de cette ASMR IV attribuée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avec une demande d'un III, par le laboratoire.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, tout à fait.

M. Le Pr COCHAT, Président Avez-vous des questions ou des commentaires ? Oui Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le seul commentaire qu'on peut faire vis-à-vis de cela, c'est que ce sont des gliomes de bas grade dont l'évolution est effectivement une évolution très lente et par conséquent, c'est au bout de plusieurs années que l'on verra, ou pas, que la survie globale est améliorée. Effectivement, c'est un point à prendre en considération dans une pathologie où jusqu'à présent, il n'y a pas grand-chose au point de vue thérapeutique. Sans adhérer complètement, on peut tout de même entendre qu'ils aient proposé une réflexion autour de ce sujet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. D'autres commentaires ?

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- A l'époque, que nous avaient dit les experts pédiatres qui étaient intervenus ? C'était un très grand progrès ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour eux, c'était un progrès dans les formes de bas grade.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils avaient parlé de tox, non ? Il n'y avait pas un problème de tox aussi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il a parlé de l'inconnu sur la toxicité, parce que la nécessité de poursuivre le traitement sur des années et que le suivi dans cette étude était au maximum de 39 mois. Dans ce suivi, ça rejoint l'idée de Michel, il n'y a pas eu de décès dans le bras comparateur à la chimiothérapie. Quand vous regardez les survies, il y a eu un seul décès lors du suivi de 39 mois. Ce décès est survenu dans le bras expérimental, celui de dabrafenib-trametinib. L'expert avait alerté sur la tolérance au long cours pour ces patients qui vont être traités très longtemps. Il avait bien expliqué que pour ce type de pathologies, quand on arrive à l'âge de la puberté, il y a beaucoup de rémission totale de la maladie. Le but est d'accompagner ces patients, d'arriver, après un certain nombre d'années de traitement, avec une rémission pour espérer après une disparition de ces tumeurs. Il disait qu'il y avait un cap à franchir, c'est jusqu'à la puberté et que beaucoup de ces tumeurs disparaissaient à la puberté.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- La différence entre une ASMR IV et une ASMR III, c'est la démonstration d'un impact significatif sur la morbi-mortalité. Là, il y a une augmentation

de la survie sans progression, mais il n'y a pas vraiment de démonstration sur l'amélioration de la morbi-mortalité, même si c'est une pathologie rare. On peut comprendre aussi le IV, c'est la sagesse de la commission, non ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr, mais je le disais sans adhérer, mais on peut comprendre la discussion.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, bien sûr, mais on peut aussi leur rétorquer que lorsqu'on aura un plus grand recul, cela permettra de le transformer en III potentiellement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Finalement, y a-t-il une mortalité induite par cette pathologie ? Je parle bien des bas grades. Puisque finalement, quand on attend jusqu'à l'adolescence, il y a apparemment une régression spontanée.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, ça peut arriver aussi en fonction d'une hypertension intracrânienne. La preuve il y a eu un décès dans un groupe.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord, mais c'est plutôt rare comme événement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est rare, c'est plus rare.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On a peu de chance d'attendre, de démontrer jamais, est-ce un objectif ? Finalement, la survie globale est-elle un objectif pertinent ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je n'ai pas suffisamment l'expérience des gliomes chez les enfants pour pouvoir le dire.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils avaient quel âge les inclus ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pertinent comme question.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est pour cela que j'ai utilisé morbi-mortalité.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Il y a un autre problème, c'est que c'est une phase II. Ils étaient partis sans hypothèse. Vous savez qu'il y a 50 % des phases III qui ne concluent pas sur les résultats des phases II, et encore moins en oncologie d'ailleurs. C'est 30 à 40 % de taux de succès.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je me posais la question de savoir si dans d'autres pathologies non mortelles, on donne des ASMR III et sur quels critères ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si l'argument non mortel est évident pour donner une ASMR III hors onco où l'on donne des ASMR III, je pense. Je retiens la réflexion de Hugues, c'est très pertinent. C'est vrai que considérer que la mortalité est le critère dans cette maladie, c'est une erreur. C'est absolument une erreur, c'est sûr. Maintenant, on n'en a pas tellement

d'autres. Je ne vois pas bien quel autre critère pertinent et disponible on pourrait utiliser. Qu'en pense le chef de projet ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La PFS.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, il y a la PFS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, éventuellement.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce n'est pas une rupture. Ce n'est pas un traitement de rupture.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est 20 mois versus 7.

Un chef de projet pour la HAS.- La moitié des patients connaissent une progression pendant le suivi de 39 mois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que ça veut dire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas une rupture.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne pense pas que cela justifie d'aller jusqu'à un III.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On est d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose que l'on vote uniquement sur l'ASMR, puisque c'est la question qui est posée. Maintien pour un IV ou non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour le maintien et 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.