



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 janvier 2025

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.

Examen - Extension d'indication - VITRAKVI 20 mg/mL - 25 et 100 mg (TT de 3 tumeurs de l'adulte) (larotrectinib (sulfate de)) - (CT-20912)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à VITRAKVI.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je fais rentrer Monsieur Péron. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Péron en situation de conflit d'intérêts.

(Dr Julien Péron rejoint la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Julien. Comme d'habitude, on a un peu de retard. On va évaluer avec toi, VITRAKVI. Tu es l'expert externe. Il y aura Audrey Bellesoeur et Sylvie Chevret comme rapporteuses internes. Il y a trois contributions d'associations écrites. C'est notre chef de projet qui va nous présenter le dossier que nous connaissons déjà depuis quelques années.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription sur la liste des collectivités et de la sécurité sociale de la spécialité VITRAKVI à base de larotrectinib. Cette spécialité est un inhibiteur sélectif de récepteurs à la tropomyosine kinase. D'après son AMM, VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaite.

Cette spécialité a une AMM conditionnelle depuis le 19 septembre 2019 qui est renouvelée annuellement. Une ATU de cohorte a été octroyée le 13 mars 2019, et une prise en charge post-ATU a eu lieu jusqu'au 5 janvier 2021 pour 51 patients, dont 43 adultes.

Le laboratoire revendique une indication plus restreinte que l'AMM en ciblant trois types de tumeurs : les sarcomes des tissus mous, les cancers des glandes salivaires et les cancers de la thyroïde non médullaires. Il revendique aussi un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge et pas d'ISP.

Le contexte : VITRAKVI a été évalué une première fois par la Commission en juillet 2020. La spécialité a obtenu un SMR insuffisant pour la population adulte sur la base principalement des résultats de l'étude de NAVIGATE, une phase II, non comparative, multi-cohortes de type basket. Chez l'enfant, il a obtenu un SMR modéré conditionnel à une EPI et une ASMR de niveau V dans le traitement des fibrosarcomes infantiles, ou autres sarcomes des tissus mous sur la base principalement des résultats de l'étude SCOUT de phase I/II, non comparative. En mars 2023, lors de la révélation de l'indication concernant l'enfant, la Commission a octroyé à la spécialité VITRAKVI un SMR important et une ASMR IV sur la base d'une actualisation des données de

l'étude SCOUT et d'une étude de comparaison indirecte, dont aucune conclusion formelle ne pouvait être retirée.

En 2020, lors du passage en Commission, l'évaluation reposait principalement sur les résultats de l'étude NAVIGATE et deux autres études non comparatives de phase I et I/II. Il s'agissait des données préliminaires des résultats d'un essai basket de phase II, multicentrique, en ouvert, comportant 9 cohortes chez l'adulte et l'adolescent atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, avec une fusion d'un gène NTRK. Il avait été noté par la Commission et pour cette étude : l'intensité du bénéfice était non homogène, quel que soit l'organe, ce qui est normalement une hypothèse sous-jacente nécessaire dans le cas des essais basket. La quantification précise des résultats pour chacune des cohortes n'était pas possible en raison d'effectifs limités et déséquilibrés et que le nombre de répondeurs était très variable d'une localisation tumorale à l'autre.

La situation clinique était hétérogène en termes de localisation tumorale, de pronostics propres à chaque tumeur et de lignes de traînement. La valeur pronostique de la fusion NTRK était jugée indéterminée et l'étude était non comparative et qu'à défaut d'une étude randomisée, une étude avec contrôle externe de bonne qualité méthodologique était manquante avec la survie globale comme critère principal.

Quelles sont les nouvelles données disponibles pour l'étude de NAVIGATE ? Depuis la précédente évaluation, le laboratoire a inclus de nouveaux patients dans cet essai qui a subi de nombreux amendements au protocole avec notamment l'ajout de nouvelles cohortes aux 9 cohortes initiales et a fourni les résultats de nouvelles analyses intermédiaires. Le critère principal de cette étude est le taux de réponse objective évalué par les investigateurs qui était de 50,8 % lors du *cut off* du 22 juillet 2022 et de 50 % lors du 23 juillet 2023.

En termes de tolérance, parmi les effets indésirables les plus fréquents figurent l'augmentation des ASAT et ALAT et l'anémie. Les experts reviendront sur cette étude et ses résultats plus en détail.

Le laboratoire a aussi fourni les données de l'étude VICTORIA qui est une comparaison indirecte. C'est une étude rétrospective comparant la survie globale entre les patients traités par larotrectinib issus des études de phase I-LOXO, de phase I/II-SCOUT et NAVIGATE à un bras contrôle externe dont les données de vie réelle sont issues de différentes bases de données internationales. Cette étude concernait des patients adultes atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique avec fusion NTRK parmi cinq types de tumeurs : les sarcomes des tissus mous, le cancer des glandes salivaires, le cancer de la thyroïde, le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer colorectal. Les résultats suggèrent un HR de 0,43 entaché d'un certain nombre de biais majeurs. De la même façon, les experts reviendront plus en détail sur ces résultats.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle et du plan de minimisation des risques, les actualisations des études non comparatives sont toujours en cours, mais aucun essai comparatif n'est prévu dans le plan de développement.

Concernant les points de discussion, depuis 2020, le pronostic de la fusion NTRK est toujours mal établi.

On dispose d'une actualisation de l'essai basket NAVIGATE qui est une étude de phase II non comparative. Malgré l'ajout de nouveaux patients, les limites méthodologiques demeurent présentes pour cette étude et s'appliquent encore aux nouvelles données fournies : le caractère non comparatif des données issues des cohortes ; l'intensité du bénéfice observé non homogène quel que soit l'organe, ce qui est normalement une hypothèse nécessaire dans le cadre des essais basket NAVIGATE ; la quantification précise des résultats pour chacune des cohortes n'est pas possible en raison d'effectifs limités et déséquilibrés ; l'hétérogénéité en termes de localisation tumorale, de pronostic propre à chaque tumeur et des lignes de traitement ; et la valeur pronostique de la fusion NTRK restant à déterminer.

La nouvelle étude de comparaison indirecte comporte des biais méthodologiques majeurs, notamment l'hétérogénéité de la population analysée qui entache les résultats observés sur la survie globale.

Il y a lieu de se questionner sur le choix des trois tumeurs concernées par la revendication du laboratoire et son rationnel, qui sont : les sarcomes des tissus mous, les cancers des glandes salivaires et le cancer de la thyroïde non médullaire.

Au final, quelles sont vraiment les nouvelles données par rapport à la situation en 2020, sans nouvelles études attendues ?

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui présente les associations, Anne-Pierre ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, c'est à moi. J'ai une petite question. Comme nous avons trois associations différentes pour des tumeurs différentes, je les présente séparément. On a des contributions qui sont très détaillées, très bien structurées et très bien faites. Je commence par quelle tumeur ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Celle que tu veux choisir.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Peu importe la séquence.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On commente les trois, l'une après l'autre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Très bien. Je voulais savoir s'il y avait une préférence. Je vais commencer avec la contribution de VST, Vivre sans thyroïde qui concerne les cancers thyroïdiens réfractaires à l'iode.

Concernant les impacts de la maladie sur les patients, ils estiment qu'il y a un impact psychologique bien sûr majeur. C'est un cancer qui est souvent considéré comme bénin. C'est un

peu l'annonce initiale, mais quand les patients se rendent compte que le cancer est réfractaire au traitement et que l'issue positive n'est pas bonne, il y a un impact psychologique majeur.

Les symptômes liés aux métastases sont des gênes respiratoires, difficultés à la déglutition, douleurs osseuses, neurologiques. Les traitements sont disponibles, mais ils sont lourds : chirurgie, radiothérapie, thérapie systémique avec effets secondaires importants. On a une altération de la qualité de vie qui oblige à ajuster ou interrompre les traitements.

Concernant l'impact sur les proches et les aidants, l'impact psychologique est majeur, lié à l'annonce de la réfractarité à l'iode, une augmentation de la charge médicale logistique avec de nombreux rendez-vous, examens, une grande fatigue liée aussi à l'accompagnement et au suivi du patient, également une perte d'autonomie du patient, une nécessité d'une assistance pour les activités quotidiennes.

Les traitements actuels utilisés pour ce traitement : l'association mentionne des options médicamenteuses disponibles. On a les ITK, lenvatinib, cabozantinib et sorafénib, mais elle indique que les traitements ne ciblent pas une anomalie moléculaire spécifique, mais agissent sur la tumeur globalement. Il y a également, outre les médicaments, des soins de support comme le soutien psychologique et des traitements pour gérer les effets secondaires.

La limite des traitements existants, c'est le manque d'alternative thérapeutique après l'échec du cabozantinib, il y a un besoin urgent de nouvelles options thérapeutiques. Les avantages des traitements actuels, c'est le fait que ce soit en prise orale qui permet un traitement à domicile. L'association ajoute également en termes d'inconvénients des effets secondaires fréquents et variés : fatigue, prolongation de l'intervalle QT, des problèmes cutanés liés à la photosensibilité, des syndromes main-pied, des troubles digestifs. Elle indique surtout une efficacité limitée dans le temps qui nécessite rapidement d'autres options thérapeutiques.

Quels sont les arguments qui vous permettent d'indiquer que les traitements ne couvrent pas tous les besoins ? L'association indique que c'est une maladie mortelle si non traitée avec des risques de complications sévères, peu de lignes de traitement disponibles nécessitant de nouvelles options thérapeutiques. Les traitements actuels visent la stabilisation, pas la guérison. C'est une altération qui est très rare et avec très peu d'options thérapeutiques. C'est un élément qui revient souvent dans la contribution. Le libellé est adapté.

Concernant l'expérience avec le médicament, l'association indique qu'elle n'a pas pu échanger avec beaucoup de patients. Le retour est que le traitement est généralement beaucoup mieux toléré avec le larotrectinib. Il y a peu d'inconvénients qui ont été constatés d'après le nombre limité de témoignages de patients reçus.

Les principales attentes de l'association, c'est une augmentation des chances de rémission, tout du moins un contrôle durable de la maladie et une diminution des effets indésirables. C'était pour Vivre sans thyroïde.

Je vais prendre maintenant la contribution de Corasso pour les cancers des glandes salivaires. D'abord concernant l'impact de la maladie sur les patients : c'est une maladie rare, tout le monde le sait déjà. L'association indique qu'on a un diagnostic tardif, 70 % des patients diagnostiqués sont diagnostiqués à un stade avancé en raison des symptômes qui sont peu évocateurs. On a aussi une grande diversité de tumeurs, qui sont volumineuses, visibles, avec un risque de défiguration et atteinte d'organes adjacents, des douleurs sévères, avec des dysfonctionnements, avec un impact sur la nutrition, la parole, la respiration, l'odorat, la vision. On a une espérance de vie réduite, elle est à 5 ans d'environ 65-70 %, si la tumeur est localisée, mais s'il y a des métastases, c'est à 15 à 40 %. On a une évolution qui est chronique avec des récurrences fréquentes, 20 % des tumeurs localisées évoluent en métastases. Concernant les carcinomes adénoïdes kystiques, le taux de récurrence est de 75 % à 10 ans, avec une progression métastatique dans 40 % des cas. L'impact psychologique est majeur avec cette sensation d'épée de Damoclès.

Les impacts sur les proches, les aidants. Il y a un impact avant le diagnostic, puisque le patient a des douleurs, des troubles de salivation, de la déglutition, une vision double, un sentiment d'impuissance des aidants face à une errance diagnostic. Il y a un impact organisationnel familial majeur, notamment sur les patients, mais aussi sur les aidants qui sont en activité professionnelle avec des enfants. Les séquelles des traitements impactent aussi l'équilibre de la vie familiale, avec des traitements qui sont souvent réalisés loin du domicile, lors d'hospitalisations longues. L'impact est aussi professionnel, comme je l'ai mentionné, financier sur le patient, mais aussi sur les aidants.

Les points clés des traitements actuels. L'association parle effectivement de la chirurgie, qui est recommandée, la radiothérapie post-opératoire, la chimiothérapie, mais qui est rarement envisagée, cela dépend de la typologie. On est essentiellement sur une chirurgie radiothérapie. L'association a beaucoup d'expériences, beaucoup de données sur les traitements, mais elle indique que les traitements ont des récurrences locorégionales, c'est une chirurgie qui est possible si elle est atteignable, mais souvent impossible dans les cas suivants : quand la tumeur est inaccessible, quand la zone est déjà fragilisée par une reconstruction ou une précédente irradiation, et dans le cas d'exérèse, qui entraîne une atteinte fonctionnelle ou esthétique majeure.

Il y a des options de radiothérapie dans les cadres récurrences, mais la radiothérapie conventionnelle est rarement utilisée sur des régions déjà irradiées. La protonthérapie ou hadronthérapie est prescrite seulement pour les récurrences localisées de petite taille. Elle indique un accès restreint parce que le nombre de centres est limité, trois seulement en France pour la radiothérapie, Orsay, Caen, Nice, deux centres en Europe avec une prise en charge spécifique à soumettre à l'assurance maladie, ce qui ajoute une complexité administrative.

Les avantages des traitements actuels : ils peuvent sauver des vies dans certains cas, ralentir la progression de la maladie. L'efficacité est limitée en raison du fort taux de récurrence avec des séquelles invalidantes réduisant fortement la qualité de vie. Il y a des avantages et des inconvénients, bien évidemment. Il y a aussi les séquelles fonctionnelles et esthétiques mentionnées, la douleur, la fatigue.

Les arguments qui permettent de dire que les besoins ne sont pas couverts, l'association l'a déjà mentionné.

Sur le libellé indication, l'association estime que le libellé est trop restreint. Le cancer de glandes salivaires n'inclut pas toutes les tumeurs qui peuvent initier cette thérapie moléculaire. C'est bien évidemment le cas des contributions des deux autres associations.

L'expérience avec le médicament étudié. Concernant l'efficacité du traitement, le taux de réponse est élevé chez 75 à 90 % des patients qui portent cette fusion NTRK. Les effets secondaires sont moins lourds que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. L'association mentionne des cas de réponse spectaculaires avec des disparitions et réductions de la majorité des métastases, une amélioration rapide de l'état général, une diminution des hospitalisations et l'amélioration de la qualité de vie. L'initiation du traitement à un accès tardif peut limiter son efficacité. Le traitement n'est pas pris en charge, générant une incertitude pour les patients. Les effets secondaires sont légers, mais présents.

Concernant les inconvénients, il y a des contraintes organisationnelles avec un accès limité, comme déjà mentionné : une prise en charge des traitements à des heures fixes. Les effets secondaires rapportés par les patients sont : fatigues, douleurs musculaires avec les effets indésirables fréquents : fièvres, vomissements, toux, diarrhées. En conclusion, les effets secondaires sont globalement endurés, mais certains peuvent être sévères. Une surveillance est nécessaire, notamment sur les fonctions hépatiques, neurologiques et immunitaires. Il y a besoin d'un accès facilité pour éviter les contraintes logistiques pour les patients.

Les points d'amélioration attendus par rapport au traitement actuel : augmenter les chances de guérison, réduire les effets secondaires et diminuer les séquelles fonctionnelles et esthétiques. Il y a des attentes par rapport à l'optimisation de l'accès aux thérapies ciblées. L'avantage global de VITRAKVI, c'est une alternative moins invalidante que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et qui permet une stabilisation de la maladie. C'est pour Corasso.

La troisième contribution, c'est Info Sarcomes, sur les sarcomes pédiatriques et les cancers pédiatriques.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pourrais-tu te centrer sur l'expérience du médicament ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, je vais faire ça. Les trois associations ont fait des contributions très, très détaillées.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce qui est pour nous le plus important, c'est leur expérience des traitements.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Sur Info Sarcomes, il n'y a pas d'expérience avec le médicament directement. Ils indiquent leur connaissance de l'effet du médicament en fonction des études, mais ce sont des données qui vont être présentées par les experts.

Par contre, l'association indique les améliorations attendues par rapport aux traitements actuels. L'association indique qu'il y a très peu d'options thérapeutiques disponibles pour ces cancers rares. Il y a un besoin urgent d'un traitement efficace pour améliorer la qualité de vie. Ils indiquent aussi qu'il y a une incohérence du remboursement parce que ce n'est plus en charge pour les sarcomes des tissus mous pédiatriques, mais pas pour les adultes, ce qui est considéré comme injuste. Il y a une amélioration clinique significative qui a été observée chez les patients qui ont pu accéder via un accès compassionnel parce qu'ils parlent ici de prescription exceptionnelle.

Malheureusement, pour Info Sarcomes, il y a aussi beaucoup d'informations qui sont mentionnées en amont, mais concernant l'expérience avec le médicament ils ne pouvaient pas en apporter. Je sais que la contribution d'association est assez longue cette fois-ci, c'est assez exceptionnel. On a trois contributions sur des pathologies qui sont tout de même très différentes les unes des autres.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Anne-Pierre. Julien.

M. PERON.- À moi l'honneur, merci beaucoup. Nous réévaluons le larotrectinib, il y a des dossiers simples à appréhender et à présenter, et il y a ce dossier. Je vais essayer d'être le plus concis possible et le plus synthétique possible parce qu'il y a énormément de choses que l'on pourrait dire, mais ce sera peut-être l'occasion lors des questions-réponses.

Pour le contexte de l'évaluation, cela a déjà été présenté donc je ne vais pas y revenir. Juste rappeler que l'AMM conditionnelle couvre à la fois la population pédiatrique et adulte et n'est pas restrictive d'un quelconque type tumoral. Rappeler également pour l'histoire globale des cancers avec fusion NTRK, que c'est assez particulier. Avant que les médicaments, le larotrectinib et l'entrectinib, dédiés à cette anomalie moléculaire arrivent, avec l'exception notable, mais rare, des fibrosarcomes infantiles et des très rares cancers sécrétoires niveau métastatique, sécrétoires du sein et des glandes salivaires, la fusion de NTRK n'était pas utilisée en pratique clinique et n'était pas recherchée. C'est ce qui fait qu'au moment où l'on a évalué la première fois le dossier, et pour être peut-être honnête encore un peu maintenant, il y avait une histoire naturelle de cette maladie, assez peu connue, et même son incidence était en réalité assez peu connue.

On a d'ailleurs probablement la première fois un peu surévalué l'incidence. Les meilleures données actuellement disponibles, il me semble, estiment à environ 0,2 % des cancers du sein. On est sur une situation vraiment rare, d'autant plus que c'est surreprésenté en maladie localisée, c'est probablement moins que ça encore en maladie métastatique. Autre fait notable, c'est surreprésenté dans des situations de cancer avec instabilité génomique, typiquement les tumeurs MSI, pour lesquelles en réalité il y aura certainement pour une partie importante des patients pas besoin de cette thérapie ciblée, puisque l'immunothérapie pourrait suffire et sera réalisée en priorité. On se retrouve donc dans une situation, si l'on parle vraiment de la maladie métastatique, vraiment rare.

Autre élément qui a complexifié la connaissance sur cette maladie, c'est qu'il est difficile d'utiliser les grandes bases rétrospectives pour faire de la découverte, pour essayer de mieux la comprendre, car la recherche de cette fusion, n'est pas une simple mutation de l'ADN. Elle n'est

pas si évidente biologiquement, sur les tumeurs biobanquées de façon ancienne, c'est mieux d'avoir du tissu congelé pour pouvoir faire du RNA sec. C'est donc une maladie vraiment rare, ce qui explique en grande partie le dossier, c'est pour cela que j'insiste dessus, du coup il est difficile de faire de la recherche rétrospective en utilisant les données des patients pris en charge il y a vingt ans.

Ensuite, c'est une situation très hétérogène. Il y a les situations où l'anomalie moléculaire est présente dans quasiment 100 % des cas, mais c'est rare. C'est le fibrosarcome infantile et quelques tumeurs sécrétoires au niveau du sein et des glandes salivaires. Ensuite, il y a les tumeurs fréquentes où ça peut arriver, même si c'est rare, et évidemment quelques situations intermédiaires, notamment les cancers de la thyroïde et quelques sarcomes, notamment les GIST.

La grande question, et c'est un point important, parce qu'il me semble que dans les grandes limites, parmi d'autres, qu'il y avait lors de l'évaluation faite en 2020, un élément très limitant était qu'on n'avait en réalité pas de données solides et même pas de données du tout quasiment, sur la valeur pronostique de la fusion NTRK. Comme tout le monde, on avait été impressionné par les taux de réponse et d'ailleurs par la durée des réponses et les durées de survie sans progression. Mais évidemment, sans connaître l'histoire naturelle de ces maladies, c'est difficile de l'apprécier pleinement.

Depuis, il y a vraiment eu du travail. Ce travail n'est pas parfait parce qu'en gros, ça repose essentiellement sur trois grosses études cas-témoins, qui ont d'ailleurs été principalement financées par l'industriel Bayer. Ces études ont inclus 33 000 et plus de 50 000 pour l'autre, en gros des dizaines de milliers de patients. Il a été recherché de façon systématique les fusions NTRK. Cela a été trouvé de façon peu fréquente, malgré le dénominateur global des études important, peu de patients étaient concernés par la fusion NTRK.

Ils ont utilisé, par contre, le gros gisement de données de patients contrôle pour faire des appariements et ils arrivent avec ce type de résultat. Ils retrouvent une tendance dans les trois études qui ont été synthétisées dans la « méta-analyse », ou analyse *poolée*, présentée ici et publiée en 2023, tendance à un effet défavorable de la fusion NTRK. Clairement, c'est critiquable. Vous voyez les intervalles de confiance sur la diapositive, j'aurais du mal à retenir qu'il y a un effet réellement défavorable prouvé. Par contre, je considère personnellement que ça suffit pour considérer que la fusion NTRK, pour des maladies métastatiques, n'est pas un argument ultra favorable qui permettrait en soi d'expliquer des durées de contrôle de maladies prolongées, spontanées, indépendamment d'une thérapeutique. C'est en ça que, dans mon raisonnement personnel, j'intègre ces données pronostiques.

Je ne vais pas résumer tous les débats qu'on avait eus à l'époque, cela a déjà été fait avant. En synthèse cependant, quelles étaient les critiques qu'on avait légitimement pu faire au dossier en 2020 ? C'est le fait qu'il n'y avait pas de comparaison, même pas de tentative de comparaison indirecte à un traitement standard ; que l'histoire naturelle de la maladie, comme je l'ai déjà dit, n'était pas connue ; que l'étude principale NAVIGATE était de type preuve de concept, multi-cohortes de type basket, sans homogénéité des situations cliniques ; que le plan d'analyse était purement exploratoire, parce que l'on peut imaginer des designs d'essais basket avec des vraies

comparaisons prévues, sans règles précises de regroupement de cohortes, de comparaison à un traitement historique, etc. ; qu’au final, il y avait assez peu de patients par cohorte ; qu’en plus, le critère de jugement utilisé était le taux de réponse, donc un critère de jugement non clinique.

Qu’avons-nous de nouveau maintenant ? Comme je l’ai déjà présenté juste avant, on a maintenant des études sur la valeur pronostique de NTRK qui sont critiquables, mais qui ont vraiment le mérite d’exister. Il me semble que c’est une différence importante par rapport à la situation de 2020. C’est même probablement la différence principale. On a dans les données de NAVIGATE qu’ils nous ont présentées, plus de patients, plus de suivi. Ça ne change pas fondamentalement le design, etc. On a aussi l’étude VICTORIA de comparaison indirecte qui va être présentée rapidement par moi-même, mais probablement plus en détail par Sylvie.

Le contexte, c’est celui d’une attente médicale qui est honnêtement réelle pour ce dossier du larotrectinib. Pourquoi est-elle particulièrement importante ? C’est que jusqu’à récemment, on bénéficiait de l’essai NAVIGATE, qui permettait dans les centres de référence dans lesquels était ouverte cette étude, de proposer ce traitement aux patients dans le cadre de l’étude. Ce n’est plus le cas maintenant, il n’y a pas d’accès compassionnel. Pour l’instant, il n’y a aucun accès hors voyage à l’étranger, d’où le fait que le dossier soit représenté.

Les données qui nous sont présentées sont issues en réalité de trois études : l’essai de phase I, LOXO-TRK, l’essai SCOUT, qui est l’essai pédiatrique, mais qui a inclus les patients jusqu’à 21 ans, avec quelques patients adultes, et surtout l’essai NAVIGATE, avec une certaine confusion dans les données qui sont présentées. Parfois, on n’a que les données de NAVIGATE, qui ont été réactualisées plusieurs fois et comme c’est exploratoire, il n’y a pas vraiment de moment principal d’analyse. Parfois, on rajoutait les quelques patients concernés de l’issue de l’étude SCOUT et de l’essai de phase I. Tout cela fait que ça entraîne une certaine confusion, mais c’est parce qu’à chaque fois qu’ils essaient de poser une question, ils veulent rassembler un maximum de patients. C’est une confusion, mais qu’on peut comprendre.

Le résultat principal présenté actuellement, c’est le taux de réponse objectif, c’était le critère. Il y a 50,8 %, c’est honnêtement très bien, maladie rare, une thérapie ciblée, bien tolérée, qui fait plus de 50 % de taux de réponse, c’est super. Vous voyez le *waterfall plot* qui montre pas mal de réponses complètes comme meilleures réponses et au final assez peu de patients qui ont une progression d’emblée, c’est-à-dire une progression comme meilleur résultat thérapeutique.

Ce qui est encore plus impressionnant en réalité, parce que vous savez qu’une des limites parfois de la thérapie ciblée, c’est d’avoir des efficacités fréquentes, mais des durées d’action limitées du fait de l’émergence de clones résistants. Ce n’est pas ce qu’on a l’impression de voir là. On a des durées de réponse qui sont longues, une médiane autour de 33 mois, c’est très bien en moyenne pour la cancérologie. C’est ce qui fait qu’on a une médiane de survie sans progression de 12,8 mois et une médiane de survie globale de 42 mois, c’est long.

Évidemment, c’est ça qui pouvait faire discuter le fait que ces résultats très favorables, si on compare à la cancérologie moyenne, est-ce lié à l’histoire naturelle spontanée de la maladie ? Il me semble que les études pronostiques nous forcent à dire : non, ce n’est pas l’histoire naturelle

de la maladie avec fusion NTRK. Même si c'est très hétérogène, on n'a pas de raison de penser que spontanément, quand on accueille tous les patients qu'on trouve qui ont du NTRK et qui ont besoin d'un traitement, on se retrouve avec ce type de survies sans progression.

Le fait d'avoir restreint à trois indications, sans vous *spoiler*, je comprends assez mal ce choix de réflexion à trois cohortes. L'argument officiel, c'est que dans ces trois cohortes, le besoin est non couvert, que la maladie est agressive avec un pronostic sombre à court terme, c'est vrai, mais il ne l'est pas forcément plus que dans les autres cohortes. Par contre, effectivement, ce sont trois cohortes où il y avait un nombre, à l'époque, perçu comme suffisant de patients, avec plus de 20 patients dans chacune de ces cohortes. Pour rappel, l'AMM est non-restrictive. Il me semble que cela correspond en réalité à une stratégie un peu hasardeuse du laboratoire pour éviter de demander une indication de tumeur agnostique perçue comme un argument négatif pour la Commission de la transparence. Pour moi, en réalité, cela correspond à un choix arbitraire de trois cohortes où il y avait des taux de réponse encore un peu plus élevés qu'en moyenne dans l'essai NAVIGATE, mais un choix qui est relativement arbitraire, parce que cela ne correspond à rien de prévu de façon protocolaire a priori. Pour information, les fusions NTRK concerneraient environ 2 % des patients dans la population globale des patients métastatiques dans ces trois cohortes.

La requête du laboratoire est dans ces trois cohortes, donc on va essayer de détailler ces trois cohortes succinctement. Concernant le cancer des glandes salivaires, pour rappel, le type histologique le plus fréquent de loin, c'est le carcinome adénoïde kystique, mais il y en a très peu qui ont la fusion NTRK. Il y a un sous-type rare qui est le sécrétoire, qui lui est majoritairement NTRK, très rare, mais qui se retrouve tout de même à représenter 13 des 22 patients rapportés dans le dossier.

Que sait-on sur le cancer sécrétoire ? Ce sont des tumeurs plutôt de bas grade et qui, au stade localisé, sont plutôt de bon pronostic. La difficulté, c'est que je manque de données pour vous dire exactement ce que ça donne à la phase métastatique. Il arrive assez souvent qu'une anomalie biologique qui ait de bons pronostics à la phase localisée soit moins vraie à la phase métastatique, parce que si les tumeurs ont réussi à évoluer au niveau métastatique, ça veut dire quelque chose, cela a un sens biologique qui fait que cette valeur de bon pronostic peut être mise en question.

Globalement, ces cancers des glandes salivaires sont réputés peu chimio-sensibles, on a des taux de réponse avec des traitements très lourds, des associations de chimiothérapie à base de cisplatine qui entraînent des réponses autour de 25 %, et des médianes de PFS de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires, d'environ 6 % avec une tolérance très médiocre des traitements. On est sur un besoin très partiellement couvert.

Sarcome des tissus mous, là, on est sur une maladie rare globalement, mais extrêmement rare, quand on s'intéresse ensuite sous-type histologique par sous-type histologique. Ce sont des tumeurs très hétérogènes, tous les sarcomes ne sont pas identiques, loin de là. On est typiquement dans la maladie qui doit être prise en charge dans des réseaux de référence, comme d'ailleurs les trois tumeurs dont on parle, glandes salivaires, sarcomes ou thyroïdes rares. À quoi peut-on s'attendre avec, encore une fois, la chimiothérapie qui va être le traitement de référence

en première ligne ? Ce sont des taux de réponse autour de 20 % et des survies en progression très modestes. Sachant que peuvent être utilisées des chimiothérapies de deuxième ligne, mais sans réel consensus ou réelle recommandation.

Le cancer de la thyroïde, là on ne parle que du non-médullaire. Il y a une vraie distinction entre l'anaplasique et le non-anaplasique, le classique, sachant que l'anaplasique représente 1 % des diagnostics, représente 50 % des décès par cancer de la thyroïde à lui tout seul, c'est un pronostic effroyable. Là, c'est un cancer où en réalité, il y a assez peu d'hétérogénéité, ils sont tous agressifs, ils sont tous terribles. En réalité, il y avait pas mal d'anaplasiques dans les données de l'étude NAVIGATE.

Comment traite-t-on un cancer de la thyroïde globalement, non-anaplasique et réfractaire à l'iode ? On le traite par thérapie ciblée, le lenvatinib. En deuxième ligne, on peut utiliser un TKI anti-RET s'il est disponible, ou on le traite par cabozantinib avec un taux de réponse autour de 10 %, une moyenne de PFS qui était non atteinte dans l'étude parce que le suivi n'était pas énorme, mais de plus de six mois. C'est un traitement qui est bien moins bien supporté pour information que le larotrectinib. Entre cabozantinib et larotrectinib, le choix est vite fait si l'on s'intéresse à la tolérance.

Qu'avons-nous comme résultat dans les trois sous-types choisis ? Cancer des glandes salivaires : 22 patients évaluable, taux de réponse super bons, 82 %, 32 % de réponse complète et une PFS médiane de 61 mois. Petite remarque, on a vraiment beaucoup de recul sur les données maintenant disponibles, ce qui est tout de même plus satisfaisant. Le sarcome des tissus mous : 27 patients, taux de réponse à 52 %, on n'est pas beaucoup au-dessus de la moyenne générale de l'étude, 19 % de réponse complète, médiane de PFS à 43 mois, sauf à considérer que la fusion NTRK est en soi un facteur d'excellent pronostic, c'est complètement inattendu d'avoir 43 mois de survie sans progression dans un sarcome métastatique de pré-traités. Et cancer de la thyroïde : 25 patients, dont 7 anaplasiques, il y en a donc au moins 7 qui étaient vraiment des tumeurs ultra agressives, et on se retrouve avec des réponses objectives de 64 %, 12 % de réponse complète, et une médiane de PFS à 48 mois. Évidemment, dans le cancer de la thyroïde, si on hyper sélectionne des patients, on peut réussir à créer des médianes de PFS à 48 mois, mais comme, encore une fois NTRK n'est pas démontrée comme d'excellent pronostic, et qu'en plus, il y a 7 tumeurs anaplasiques, j'ai du mal à considérer que c'est l'histoire naturelle de ces patients.

Néanmoins, il y a l'étude VICTORIA de comparaison indirecte qui a réussi à faire plus que l'évaluation au jugé que je vous propose. Dans cette étude VICTORIA, ils ont pris cinq types de tumeurs, on passe de trois à cinq. Ils ont pris les cinq les plus représentées dans l'étude NAVIGATE, ce qui veut dire que par rapport aux trois qu'on évalue, ils ont rajouté le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer du côlon. Ils ont fait un vrai effort, il faut le signaler, pour essayer de récupérer un maximum de patients-contrôle, c'est-à-dire des patients avec fusion de NTRK et pas de traitement par le larotrectinib. Du coup, ça fait une étude relativement confuse avec des patients-contrôle issus de cinq grosses bases de données que je ne vais pas détailler. C'est à la fois le témoin d'une fébrilité dans la constitution de cette étude, mais aussi un témoin de l'effort

réel fait pour essayer d'aller récupérer un maximum de patients, dans le contexte que j'ai déjà évoqué, de la difficulté de créer une cohorte de patients NTRK, histoire naturelle, sans traitement.

Ils ont réalisé un premier *matching* entre les deux bras, traitement par le larotrectinib, traitement par autre chose ou traitement sans le larotrectinib. Un premier *matching* a été fait sur la ligne de traitement et le type de tumeur, puis un ajustement qui a été fait sur l'âge, l'ethnie, le sexe, la présence de métastase versus localement avancé, le score *performance status*. Ce sont des critères un peu génériques à tous les types de cancers, pas d'intégration des facteurs pronostiques spécifiques de chacun des types de cancers, et vous imaginez bien sûr qu'il y a des facteurs spécifiques qui existent par types de cancers.

Le résultat global, c'est qu'ils disent : « ça fait mieux en survie globale quand on traite par le larotrectinib. » Cette étude a ses inconvénients, que Sylvie détaillera complètement, et a des résultats non interprétables par type de tumeur du fait du faible effectif, de l'extrêmement faible puissance de la comparaison.

Au niveau de la tolérance, on est sur un traitement bien mieux supporté qu'une chimiothérapie, bien mieux supporté qu'un inhibiteur de tyrosine kinase du type vandétanib ou cabozantinib ou des choses comme ça, parce que c'est une thérapie réellement ciblée. C'est souvent le cas quand on a une thérapie ciblée, un peu « junkie », qui cible plein de cibles, on a beaucoup d'effets secondaires. Quand on est très ciblé sur une enzyme précise, c'est un peu mieux supporté. 14% des patients avaient des événements indésirables de grade supérieur à 3, 1% d'arrêt de traitement à cause d'événements indésirables et aucun décès toxique. Que voyait-on le plus souvent ? De l'acidolyse hépatique, de la constipation, des nausées, des vertiges, c'est un peu spécifique, et de la fatigue.

Encore une fois, le fait que je fasse ma conclusion avant la présentation de Sylvie est un peu particulier, mais le niveau de preuve est, si on est objectif, effectivement peu modifié, parce que la comparaison externe va être méthodologiquement critiquée et méthodologiquement critiquable. NAVIGATE reste une étude très exploratoire et il y a toujours une grande hétérogénéité entre les malades. Entre un carcinome sécrétoire de la glande salivaire ou un cancer carcinome anaplasique de la thyroïde, c'est sûr que ce n'est pas la même chose. Le critère de jugement principal reste le taux de réponse.

Mais je retiens personnellement des points très positifs. J'ai éliminé de ma pensée le fait que NTRK puisse être un facteur pronostique très favorable en situation métastatique qui expliquerait certains des résultats observés dans NAVIGATE. C'est toujours bien d'avoir plus de patients et plus de suivi pour confirmer de très bons taux de réponse et la très bonne durée de réponse.

Je retiens qu'il y a un contexte médical qui est difficile ou rare. La première étape, c'est d'accepter le fait qu'une étude comparative et randomisée n'était pas possible. C'est sûr que si on n'accepte pas cela, on peut fermer le dossier. Je considère personnellement, et je cite souvent comme exemple d'une situation en cancérologie où il me semble acceptable le fait de considérer qu'un essai randomisé n'était pas faisable. D'abord du fait que c'est une maladie rare et qu'elle n'est pas centralisée, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de centre de référence spécialisé dans la maladie NTRK,

un coup c'est le sarcome, un coup la thyroïde, etc. Ce qui fait qu'en réalité, conduire un essai clinique, c'est authentiquement compliqué.

Je considère que là, ils ont fait tout de même beaucoup d'efforts. Alors qu'une critique possible de la première évaluation, c'était le fait de ne vraiment pas avoir fait d'efforts, de se mettre en situation de comparaison et de maîtrise de l'histoire naturelle. Là, il y a eu des travaux de faits qui sont critiquables, c'est sûr, mais je ne suis pas convaincu que c'était possible de faire beaucoup mieux.

Autre argument, c'est le fait que la tolérance est bien meilleure que tout ce que l'on pourrait imaginer comme alternative, en dehors évidemment des soins de support exclusifs. Autre point que je retiens également comme favorable, c'est le fait qu'il y a une cohérence avec l'autre inhibiteur de NTRK, vraiment évalué, qui est l'entrectinib. C'est toujours bien de voir que c'est toujours rassurant.

En conclusion de conclusion, c'est une population très rare, avec peu de besoins. Les besoins sont chez peu de malades, mais avec vraiment une difficulté à expliquer à un malade qui serait concerné qu'on ne peut pas essayer un anti-NTRK. Jusqu'à présent, on avait laissé NAVIGATE, on ne l'a plu. Cela rend le vécu authentiquement compliqué. Il n'y a probablement aucun développement futur.

Il est clair qu'il faut le situer en dernière ligne, j'ai pris l'exemple des tumeurs MSI à instabilité génomique, qui se retrouvent avec une fusion NTRK, c'est sûr qu'il faut privilégier l'immunothérapie et le traitement de référence bien évalués de façon comparative, etc. Mais en situation où on n'a pas d'alternative, ce qui arrive malheureusement vite, notamment dans les types de cancer que l'on a discutés aujourd'hui, j'ai l'impression que l'on a assez. Dans le contexte de la maladie, évidemment, ce ne serait pas du tout suffisant comme niveau de preuve en situation fréquente, et si on jugeait que c'était relativement facile et faisable de faire mieux comme niveau de preuve, je ne tiendrais pas le même discours. Là, j'ai tendance à proposer d'être un peu permissif.

À titre personnel, je ne vois pas l'intérêt de la restriction aux trois cohortes, qui est artificielle, qui est ultra-critiquable. Par contre, je préconiserais volontiers, pour éviter justement les accidents, de privilégier le larotrectinib à une immunothérapie dans les tumeurs MSI ou des choses comme ça, ou privilégier le larotrectinib à des thérapies locales, de suggérer fortement que les décisions soient prises dans le cadre d'un réseau de maladies rares. Parce qu'au final, tous ces NTRK, même si c'est un cancer du sein NTRK, c'est une maladie rare, parce qu'un cancer sécrétoire métastatique, ce n'est pas tous les jours, loin de là. J'en ai fini.

Je peux passer les diapositives de Sylvie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a Audrey, d'abord.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne sais pas si c'est plus logique que ce soit moi d'abord, mais ça ne me pose pas de problème. Pour ne pas être redondant avec ce qu'a dit Julien, j'ai plutôt mis les points que j'ai creusés pour me sentir plus à l'aise sur le dossier.

Ce sont des choses qui ont déjà été dites, mais je voulais réillustrer la situation rare dans laquelle on se trouve. Il faut se rappeler qu'on a mis des noms génériques autour de cancer des glandes salivaires ou sarcome des tissus mous, mais qu'à l'intérieur de chacune de ces entités, il y a un grand nombre de maladies différentes. Par exemple, il y a plus de 70 types histologiques pour les sarcomes, et je crois qu'on est à 18 pour les glandes salivaires. Il faut avoir en tête que pour chacune de ces situations, on est dans des cas particuliers qui sont ultra rares finalement, comme l'a dit Julien. Si vous ajoutez ensuite que l'on garde ceux qui ont la fusion NTRK, en fonction des sources, on a 0,2 ou 0,3 % des tumeurs solides.

C'est un élément important à garder en tête par rapport à ce qu'on va estimer comme qualité des données qui sont présentées par rapport à nos critères de réflexion habituels. Dans des situations ultra rares, peut-on avoir la même exigence en termes de niveau de preuve ? Je n'en suis pas persuadée. Il faut avoir une idée de la difficulté du contexte.

Je peux passer assez rapidement parce que Julien l'a décrit.

J'ai été regardé ce qu'étaient les durées de survie sans progression par exemple, les durées médianes de réponse, souvent dans la ligne 1 de traitement parce que c'était là que c'était le mieux documenté. En commentaire, je peux dire que le taux de réponse ne me paraissait pas suffisant en tant que tel, et c'est à mettre vraiment en perspective avec la durée de réponse, c'est ça qui est le plus impressionnant pour moi.

Je me suis demandé quand j'ai regardé le dossier, finalement la première évaluation, c'était l'indication globale, enfants et adultes avec les données de SCOUT pour les enfants et les données de NAVIGATE pour l'adulte. Cela a permis d'avoir un accès au traitement pour les enfants, mais pas pour les adultes. Ça a été réévalué dans un deuxième temps chez les enfants avec un SMR important et une ASMR IV. Je me suis dit les données sont-elles beaucoup plus convaincantes ? Finalement, il me semble qu'on se heurte tout de même aux mêmes difficultés dans les deux cas, si ce n'est qu'ils avaient des effectifs un peu plus importants.

Si je résume les points qui peuvent être plutôt positifs où on a des éléments de réponse et ce sur quoi on reste sur une limite. On a déjà parlé de l'aspect pronostique, donc je ne reviens pas tellement dessus.

Une des questions initialement était : dans cet essai, a-t-on sélectionné que des maladies avec une évolution plus indolente et est-ce ça qui fait qu'il y a des taux de réponse et des durées de réponse très importantes ? On a les données présentées par Julien qui montrent que ça n'a pas l'air d'être associé à un avantage en termes pronostic. Je peux mettre certainement en face à ce moment-là la difficulté à accéder aux détails des types histologiques. Sans doute que pour me convaincre complètement, c'est ça que j'aurais aimé voir pour avoir cette certitude, mais bon, ça aurait fait quasiment des données individuelles vues les effectifs.

Est-ce prédictif de la réponse au traitement ? Il faut se rappeler que dans la phase I, ceux qui n'ont pas de fusion NTRK, il y a zéro réponse.

A-t-on des informations sur la quantité de l'effet ? J'ai dit pour moi, le plus important, c'est vraiment la durée de réponse. Il y a un autre point qui est tout de même la cohérence entre les sources de données, puisqu'on a un peu d'infos sur ceux qui ont été traités dans le cadre de l'ATU, où l'on retrouve des taux de réponse de 65 %, des durées de réponse de 18 mois. J'ai regardé, là où je travaille, si j'avais des exemples. Je n'ai trouvé que deux exemples, mais c'était le même genre d'impression et justement sur des maladies agressives et pas sur des maladies indolentes. On peut avoir une petite idée en faisant les comparaisons par rapport aux données de la littérature, en regardant les données de PFS1 sur PFS2, c'est du contrôle intra-patient. On est sur des effectifs vraiment minimes, donc c'est difficile. Mais, globalement, on retrouve toujours à peu près les mêmes taux de réponse et les mêmes durées de réponse qui ne paraissent pas cohérentes avec l'histoire naturelle de cancer métastatique prétraité.

Sur la tolérance, honnêtement, cela paraît mieux toléré que bien d'autres traitements.

Ce qui reste des difficultés : c'est un essai non comparatif, mais est-ce faisable ? C'est 200 patients inclus en sept ans, avec des groupes de 20 patients et des histologies mixtes à l'intérieur de ces groupes. Quel devrait être le traitement comparateur dans des maladies où, de toute façon, il n'y a globalement pas de traitement de référence ? C'est peut-être possible, néanmoins, sur certains, par exemple dans la thyroïde, on peut se dire que ce n'est peut-être pas complètement inaccessible, même s'il fallait certainement un essai d'à peu près la même durée pour atteindre à peu près une quarantaine de patients.

Les aspects méthodologiques vont être évoqués par Sylvie, mais c'est évidemment imparfait d'avoir la comparaison par rapport aux données historiques. C'est un peu ce qui était suggéré par l'avis initial, donc je comprends qu'ils les produisent.

Peut-on juger les cohortes séparément ? C'est tout de même un peu ce qui a été fait précédemment en pédiatrie.

Deux derniers points. Il faut avoir en tête que, dans les sarcomes des tissus mous, aujourd'hui, on se retrouve dans une situation différente si on développe la même pathologie à 17 ans ou à 19 ans, donc ce n'est pas hyper logique. J'ai remis une petite référence qui illustre cette problématique de l'évaluation des traitements dans des situations ultra rares, qui permet de mettre en perspective ce que l'on a comme données sur d'autres pathologies du même type.

Finalement, pour moi, le niveau de preuve qui est apporté avec ces données fait que par rapport aux traitements que les gens reçoivent en dehors de ce traitement il est plus important parce qu'aujourd'hui, il faut avoir en tête que dans ces pathologies, on donne des traitements qui sont sans niveau de preuve. Cela n'a pas forcément été évalué sur des types ultra rares. D'ailleurs, on le dit bien que pour les cancers des glandes salivaires, où il n'y a pas de traitement de référence dès la première ligne métastatique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Audrey. Sylvie

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir brièvement sur l'étude NAVIGATE. C'est une étude non comparative de type basket. Ce que j'ai trouvé perturbant, c'est qu'au départ, il y avait huit cohortes, on en a rajouté quatre, ce qui fait douze, plus une qui est marquée de tous les malades qui ne pouvaient pas être classés. C'est en fait une sélection a posteriori par rapport à l'évaluation précédente, qui a été basée sur les meilleurs taux de réponse.

La deuxième chose qui m'a chagrinée, c'est que le critère de jugement principal est un critère précoce de meilleure réponse, pour lequel il n'y avait pas d'hypothèse. Il a été prévu avec une analyse uniquement globale, avec un intervalle de confiance dit unilatéral à 90 %. Cela veut dire que le niveau d'erreur consenti de façon bilatérale c'est 20 %, ce qui est très élevé par rapport à une situation habituelle. Cela conduit au fait que les intervalles de confiance fournis sont plus étroits qu'ils devraient l'être, donnant une fausse impression de précision qu'il faut noter pour bien interpréter les résultats.

Beaucoup d'analyses sont répétées aussi. On nous présente ça comme une analyse intermédiaire 1, une analyse 2, et on va voir que, même si Julien a dit qu'il y a plus de patients, on est passé de 200 à 215 et il y a aussi un billet d'attrition, puisque tous les patients ne sont pas évalués.

Je vous ai représenté les résultats globaux en vous rappelant qu'on perd 5 sujets sur la première analyse et on en perd encore 6 sur la deuxième. J'ai recalculé l'intervalle de confiance à 95 % de façon bilatérale pour que vous voyiez l'impact que cela peut avoir sur la largeur de cet intervalle et sur les bornes. Je l'ai recalculé par cohorte, et les trois cohortes retenues ont des taux de réponse les plus élevés. Je ne vous ai pas donné les autres, mais cela descend jusqu'à 0 % pour les tumeurs primitives du système nerveux central ou 44 % pour les autres cohortes, 50 % pour le colorectal. Ils ont vraiment choisi les trois cohortes pour lesquelles le taux de réponse était le plus élevé, même s'il y a une grande imprécision qui s'explique par le fait qu'on a entre 9 et 14 inclus sur chaque cohorte.

J'ai oublié de vous dire que le critère de jugement principal devait être évalué par un comité d'évaluation indépendant, mais tous ces résultats présentés ont été évalués par l'investigateur principal du centre. Ce sont des évaluations locales. Je n'ai pas vu de justification au fait que l'évaluation a été changée par rapport à ce qui était prévu.

J'ai rappelé la survie globale et la PFS. Julien a insisté sur le fait que c'est effectivement très bien, la PFS également. Je voulais souligner que, de façon étonnante, il n'y a aucune courbe, que ce soit de survie ou de PFS par cohorte. On a juste une courbe globale avec des médianes. Sur la courbe globale, il y a beaucoup de censures que je trouve inexpliquées par rapport au fait que ce sont des malades qui ont été inclus dès 2019 et qui rapportent une médiane de suivi élevée de l'ordre de 40 mois. Il y a tout de même beaucoup de censures, même dans la première année, qui sont inexpliquées. Cela me semble apporter un élément de pondération à l'optimisme des chiffres médians qui nous sont rapportés, d'autant qu'on ne peut pas vraiment les interpréter. On ne sait pas combien de malades sont exposés à ce moment-là dans ces cohortes, alors qu'on est parti de 9 pour les cancers de la thyroïde à 14 pour les cancers de la glande salivaire.

Vous êtes allés brièvement sur la tolérance, j'ai tout de même noté qu'il y avait beaucoup d'évènements liés aux traitements rapportés par les malades.

En réponse à ce qu'on leur a demandé, ils ont fourni une comparaison indirecte. Je dois avouer que, selon ce que j'ai entendu de Julien, il semble qu'il suffit d'avoir fait l'effort pour dire que cela suffit. Je voudrais pondérer cet enthousiasme, notamment parce que vous venez de dire qu'en tant que cliniciens, vous considérez que les essais comparatifs sont impossibles. Si cette situation peut s'avérer justifiée sur un plan clinique, je suis prête à l'entendre, mais cela veut dire qu'on est dans une situation où il faut faire attention à ce que l'on accepte en comparaison indirecte. Parce que cela peut être utilisé comme élément de jurisprudence par la suite. Il faut faire attention à ce que l'on attend comme minimum requis en termes de qualité de données dans ces situations où possiblement on admettrait qu'on ne peut pas randomiser.

Ce qui m'a frappée, c'est l'effort fait pour rechercher les données dans ces maladies rares. Simplement, on peut s'interroger sur l'hétérogénéité des groupes qui vont être comparés. D'une part, les traités, puisqu'ils ont repris des données individuelles de trois essais, même si sur SCOUT, je crois qu'il n'y a qu'un seul adulte. Puis ils ont pris pour les contrôles des données de plusieurs sources. Honnêtement, dans le dossier, selon l'endroit, selon le protocole, selon le SAPS, selon le CSR, selon le rapport du laboratoire, on n'a pas les mêmes données. C'est très compliqué de savoir in fine lesquelles ont été prises. Cela va de données de cohortes rétrospectives, de registres de données patients américains, de dossiers européens ou dans douze pays. Pour le coup, par rapport à ce que vient de dire Julien, ou Audrey, on peut s'interroger sur ce que l'on attend de qualité de données minimales et de rapports, puisqu'il me semble qu'il y a aussi une espèce de biais de *reporting* qui me semble ennuyeux.

La deuxième chose, c'est qu'ils vont regrouper ces données cohortes, traités et contrôles, avec l'objectif d'estimer un effet moyen sur l'ensemble. Là, c'est une autre critique que je fais à ce type de comparaison indirecte qui vise à estimer ce qu'on appelle l'ATE, l'effet moyen du traitement sur tout le monde. Cela reviendrait à dire que l'ensemble de ces patients regroupés correspond à une cohorte cohérente.

On va le voir, si elle est cohérente, cela va poser tout de même des problèmes d'hétérogénéité à prendre en compte pour arriver à nous convaincre que les contrôles et les traités peuvent être considérés comme échangeables, puisqu'on veut pouvoir porter un jugement de causalité sur l'intervention par rapport au devenir de ces patients. Là, ils ont choisi comme critère de jugement principal la survie globale.

Comme l'a dit Julien, ils ont commencé par appareiller sur le type de tumeur et sur le nombre de lignes, tant mieux. J'ai rapporté les données qui sont prises pour vous montrer, ce qui m'a aussi un peu chagriné, c'est l'espèce d'incohérence globale que je considère sur les types de données qui nous sont fournies. On commence par nous donner un essai sur 8, puis 12 ou 13 cohortes différentes, puis on cible trois localisations tumorales, et là, vous voyez que la comparaison indirecte n'y en a pas trois, mais il y en a cinq. Il y en a deux en plus qui ne l'étaient pas avant, qui sont ajoutés. On imagine que c'est pour faire du volume, puisque vous voyez que c'est pour ces sous-types supplémentaires, les contrôles sont les plus nombreux.

Même s'il y a un appariement sur ce type de tumeur, ça va poser un problème essentiellement sur les facteurs pronostiques, parce que comme ça a été dit avant, on suppose que ces facteurs pronostiques sont complètement les mêmes, quel que soit le type de tumeur. Il me semble avoir bien compris que ce n'est pas le cas, d'autant plus que dans les études pronostiques qui sont montrées sur la fusion NTRK, ils prennent en compte d'autres facteurs qui ne sont pas pris en compte ici. C'est un peu contradictoire d'oublier des facteurs qui sont pris en compte dans les études pronostiques sur la fusion NTRK. Il y a un biais de confusion résiduelle, il me semble.

Il y a des zones de non-recouvrement aux extrémités, c'est-à-dire là où la probabilité d'être traité ou de ne pas être traité est la plus forte. Cela suggère pour moi un biais de positivité qui n'est pas respecté et un biais de confusion résiduelle.

Enfin, quand on regarde la courbe de survie des traités avant pondération et celle qu'on voit sur ces données d'IPTW, on voit que la courbe est améliorée par rapport à celle de l'essai. Je me suis demandé si cela ne pouvait pas suggérer aussi un biais de sélection.

Je voulais donner un petit mot sur les études pronostiques. D'abord, il y en avait plusieurs. Pour Julien, ce n'est pas une étude cas-témoins puisqu'on ne compare pas des décès à des vivants, mais on compare des exposés, c'est-à-dire ceux qui ont une fusion à ceux qui n'ont pas la fusion. J'ai reproduit les courbes pour vous montrer aussi qu'effectivement, il y a une grande incertitude, qu'il y a des courbes qui se croisent. On nous résume l'information à travers des HR, mais les données sont tout de même relativement peu démonstratives, je trouve, sur la valeur pronostique de cette fusion.

Pour conclure, j'ai rappelé l'article que vous avez publié en 2021 ou 2022 sur les essais basket où vous mettiez en avant l'importance d'un schéma comparatif avec potentiellement un schéma avec un groupe contrôle externe, c'est OK. Mais il faut qu'il soit tout de même bien fait et je considère que la comparaison indirecte qui nous est fournie aurait pu être mieux faite, d'une part en termes d'hétérogénéité des sources, de s'assurer de bien travailler sur la population cible qui est celle d'intérêt dans la demande. C'est-à-dire il faut soit prendre tout le monde, soit en prendre que trois, mais pas cette espèce d'entre-deux.

Cela a-t-il un sens de chercher à estimer de l'ATE ? Personnellement, dans une situation pareille, j'ai envie de savoir si le traitement a amélioré les patients qui l'ont reçu. Cela aurait été moins ambitieux et sûrement plus réaliste de chercher à estimer l'effet moyen du traitement chez les traités. Ce sont des méthodes de pondération un peu différentes. Il aurait fallu revoir la présentation des résultats qui rend le dossier assez difficile à lire d'une façon générale.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci Sylvie. Nous avons pris beaucoup de retard, je propose que l'on prenne la question de Hugues Blondon, les arguments ont été largement présentés et débattus par nos experts. Hugues ta question.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Rapidement deux commentaires. Le premier, c'est que les taux de réponse sont des critères intermédiaires qui sont toujours d'interprétation difficile dans les essais. En revanche, à mon sens, et je voudrais le souligner, les taux de réponse complète

sont des objectifs cliniques en soi. Or, dans cette étude, on observe des taux de réponse complète qui sont tout à fait impressionnants pour des pathologies graves, avancées, évolutives, de mauvais pronostic. C'est un point qui n'a peut-être pas été assez souligné, mais qui me paraît très important. La réponse complète est un objectif clinique à mon sens.

La deuxième chose, c'est de savoir ce qui justifie la restriction demandée par le laboratoire pour les trois pathologies concernées et ne faut-il pas que nous votions dans le cadre de l'AMM. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci, Julien. On va te demander de te déconnecter.

(Dr Julien Péron quitte la séance)

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a tout de même des cohortes dont le taux de réponse est de 0 %.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Clara, un commentaire et on s'arrête. Je crois qu'on a tous les éléments pour discuter. Vous les avez largement présentés, les uns et les autres, et je pense qu'on pourra voter après. Clara ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Les premiers essais des premières administrations chez l'homme datent de 2015. Dans un contexte où ils savent d'emblée que ce sont des maladies rares, c'est dès le départ qu'ils devraient mettre en place des cohortes prospectives, justement pour pouvoir faire des comparaisons externes. De les voir, après, fouiller dans tous les sens dans des bases de données rétrospectives avec la qualité des données qu'on a, ce n'est pas satisfaisant et ça arrive à la qualité du dossier qu'on a, à savoir un dossier de très mauvaise qualité. Il y avait tout de même moyen de faire encore mieux si dès le départ, dans un contexte de maladies rares, ils allaient mettre en place des cohortes prospectives.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- OK, on va passer au vote. La première question qui se pose est de savoir si l'on vote dans l'entièreté de l'AMM d'emblée, ou si l'on vote d'abord dans l'indication qui est proposée par le laboratoire. Règlementairement, que faut-il que nous fassions ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On doit se prononcer dans l'entièreté de l'AMM, mais comme d'habitude, vous pouvez vous prononcer sur le SMR, ASMR, ISP du périmètre revendiqué et vous précisez la même chose en miroir. On le fait dans un seul vote, mais vous précisez les deux associations concernant les deux périmètres.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'ai juste une question avant. On est d'accord que dans l'entièreté de l'indication, il y a des résultats qui ne nous ont pas été présentés dont certaines cohortes où il y a 0 % de taux de réponse, c'est ça ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, elles sont dans le dossier.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais là, ce n'est pas présenté.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est quelles cohortes Sylvie ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont les cohortes du système nerveux central. Il y avait trois patients.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est vraisemblablement la même discussion en pédiatrie puisque c'est le type histo qui a été exclu également, si je m'abuse.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le vote est d'abord dans l'indication restreinte et le miroir est dans l'indication de l'AMM. ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, j'ai 7 voix pour insuffisant, 5 voix pour important, 3 voix pour modéré, 4 voix pour faible. Pour l'ASMR, 15 voix pour le niveau V, 4 voix pour le niveau IV. Concernant le SMR miroir, 16 voix insuffisant. Pour les personnes qui n'ont pas voté insuffisant en miroir, 3 voix pour pas d'ISP, 3 voix pour important, 2 voix pour V et 2 voix pour IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut revoter pour l'indication restreinte. Le miroir, il y a combien d'insuffisants ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour le miroir, il y a 16 insuffisants.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le miroir, c'est donc réglé. Par contre, il faut voter entre faible et insuffisant. On est bien d'accord ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- J'ai un doute. C'est entre insuffisant et important, non ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je vous répète : 5 voix pour important, 3 voix pour modéré, 4 voix pour faible et 7 voix pour insuffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord, excusez-moi. C'est entre important et insuffisant. On est bien d'accord ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- J'ai un doute.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Normalement, on revote les deux mentions qui ont porté le plus de voix.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc important et insuffisant.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai une question. Quand il y a moins de voix qui sont insuffisant versus suffisant, du coup on évalue tout de même juste les deux en proportion ? Ou cela permet d'acter que, majoritairement, c'est suffisant ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Effectivement, c'est cette remarque qui me fait avoir un doute. On vérifie dans le règlement.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Le règlement est le suivant : « En cas de répartition des voix sur plus de deux motions », c'est le cas sur l'ASMR, « lorsque le cumul des voix des motions minoritaires est supérieur ou égal aux voix de la motion majoritaire », là, la motion majoritaire, c'est le SMRI, mais le cumul des SMR suffisant est supérieur au SMRI, « le président de séance remet au vote les motions ayant obtenu le plus de voix. »

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Majoritaire, d'ailleurs, ça ne veut rien dire dans ce texte puisque ce n'est pas majoritaire, c'est arrivé en premier.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Plus nombreuses.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc je ne me trompe pas, c'est entre SMRI et important.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas marqué les deux aussi ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Non, on remet au vote les motions ayant obtenu le plus de voix.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le plus de voix, c'est : insuffisant et important.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il n'y a pas marqué les deux motions, il y a marqué les motions. Théoriquement, on pourrait remettre trois motions au vote.

Une intervenante.- Ce n'est pas logique de passer de important à insuffisant.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est le président qui décide.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais le président ne peut pas décider que c'est faible. Il y a 7 insuffisant, il y a 5 important, et ensuite ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il y a 4 faible et 3 modéré.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Quand on a revoté, en général, on a remis les deux motions qui avaient emporté le plus de voix au vote.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais c'était plus facile quand on faisait SMR suffisant ou insuffisant.

Un intervenant.- Sauf qu'entre insuffisant et important, c'est absurde quelque part.

Une intervenante.- Oui, c'est absurde.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est totalement absurde.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est cohérent avec la qualité des dossiers.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je propose qu'on revote entre important et faible.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Non, ce n'est pas logique.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Si vous voulez faire par étapes, si vous êtes gênés, vous pourriez décider de faire revoter important, faible et insuffisant. Par contre, la même règle pourrait s'appliquer. Comme on est sur trois motions, s'il y en a deux qui sont supérieures à la majoritaire, ensuite on restreindrait et on n'aurait plus que deux motions à voter. Soit on part sur deux motions et on est sûr qu'on en a une qui gagne à la fin, soit on se dit que c'est incertain, on part sur les trois motions majoritaires : important, faible et insuffisant. Mais derrière, la même règle pourrait se réappliquer et on devrait restreindre à deux motions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est bien pour cela que je mets de côté SMRI et que je propose de voter entre important et faible.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous ne pouvez pas mettre de côté SMRI, c'est la motion majoritaire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut alors revoter les trois.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On peut faire cela, au moins c'est par entonnoir. On élimine progressivement, cela prend plus de temps.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Peut-on faire insuffisant suffisant, puis après s'il suffisant l'emporte comme c'est logique, revoter dans suffisant ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je trouve ça plus logique aussi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais c'est ce qu'on faisait avant et cela nous a été interdit par le règlement. Restons dans le règlement, je propose qu'on vote soit insuffisant, soit important, soit faible. Ensuite, on revotera une deuxième fois. Vous avez trois possibilités : insuffisant, important ou faible.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Désolée, j'ai un gros doute. Pour que l'on soit bien dans les clous, ne préférez-vous pas, Michel, que l'on reporte le vote à la séance suivante, histoire d'être au clair sur la manière de procéder ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Sans les experts, c'est compliqué.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sera pareil.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On aura oublié les éléments.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On vote.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est juste que là, vous avez mis au vote : SMR insuffisant, important et faible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sont les trois qui arrivent en tête. Ensuite, on revotera une deuxième fois.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. J'ai 7 voix pour important, 6 voix pour faible et 6 voix pour insuffisant.

M. DIATTA, pour la HAS.- On est bloqué.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bon, là, on vote pour entre important et faible.

M. DIATTA, pour la HAS.- SMRI, c'est pareil.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Pourquoi important et faible, et pas important et insuffisant ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Parce que si j'additionne important et faible, on est largement majoritaire par rapport à SMRI.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si tu fais la même chose avec insuffisant et faible, tu vois ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Le cumul des voix minoritaires, c'est 12, c'est supérieur à 7, donc on doit revoter, mais ça ne nous dit pas ce qu'on revote, puisqu'il y a égalité sur les deux voix minoritaires. Là, on est bloqué. Selon le RI. Sinon, on fait SMR suffisant ou insuffisant.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Le résultat est pour SMR suffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- A-t-on le droit de faire suffisant ou insuffisant ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Le résultat est pour suffisant, tout de même.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Là, on oblige les gens à voter un SMR suffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il faut revoter dans le suffisant, c'est tout.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On revote le suffisant, mais toutes les voix du suffisant sont à nouveau ouvertes. On vote sur un SMR suffisant.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On vote dans le SMR suffisant ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On recalera tout ça avec le SJ après.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On vote dans le SMR suffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. J'ai 12 voix pour faible et 7 voix pour important.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est faible, ASMR V. Il faudra revoir la façon dont on vote et que dans ces situations, comme on faisait avant, voter suffisant et insuffisant, c'était tout de même plus facile dans ce type de contexte.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

SAPS, 19

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