



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 juin 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 - Post-AMM - Première demande WELIREG (CT AP-462)

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va reprendre avec WELIREG, on a les experts.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.-

(Amandine Santi, Francesco Signorelli rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Signorelli. Merci de vous joindre à nous. On va voir ensemble le dossier de WELIREG, à la fois dans le cadre d'un accès précoce et d'un examen en droit commun. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura l'intervention de Madame Santi pour l'association VHL. Ensuite, on vous demandera de nous laisser Madame Santi. Puis, on aura l'intervention de Monsieur Signorelli comme expert externe et du Docteur Blondon comme expert interne.

Une cheffe de projet pour la HAS.-Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription et la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité WELIREG à base de belzutifan, un inhibiteur du facteur 2α inductible par l'hypoxie, dans l'indication qui s'affiche à l'écran : en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui nécessitent un traitement pour un carcinome à cellules rénales, des hémangioblastomes du système nerveux central ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques localisées et associées à la maladie de von Hippel-Lindau, et pour lesquelles les interventions localisées ne sont pas adaptées.

En février 2025, WELIREG s'est vu octroyer une autorisation de mise sur le marché conditionnelle via une procédure centralisée. Cette autorisation a été conditionnée à l'engagement du laboratoire à mener à son terme et transmettre les résultats des deux études que je vais vous présenter ensuite : les études LITESPARK-004 et LITESPARK-015. Elles sont attendues au premier trimestre 2027 afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du belzutifan, une étude PAS, Post-Approval Study, non interventionnelle est également en cours.

Il est à noter que WELIREG est également disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel depuis septembre 2024, dans un périmètre d'indication superposable à celui évalué ce jour.

Dans le cadre de sa demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR mineure de niveau IV, la reconnaissance d'un ISP et une place dans la stratégie thérapeutique en première intention.

Je laisserai le Professeur Signorelli revenir plus précisément sur la maladie de von Hippel-Lindau ou maladie de VHL, mais je peux déjà vous dire qu'elle est causée par une mutation du gène suppresseur de la tumeur, le gène VHL, qui induit notamment une surexpression et une accumulation du facteur inductible par l'hypoxie, le facteur HIF- 2α , dans les cellules, ce qui

conduit à une transactivation des gènes cibles liés à HIF et qui mime les effets d'une hypoxie. Les manifestations cliniques de la maladie se caractérisent notamment par des atteintes multiviscérales, des développements de tumeurs hautement vascularisées et qui nécessitent une surveillance et des interventions locales répétées.

Dans le cadre de cette évaluation, trois localisations sont visées, des carcinomes à cellules rénales, des hémangioblastomes du système nerveux central ou des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Comme je vous le disais, la surveillance qui vise à permettre une détection précoce et à évaluer l'évolution des tumeurs liées à la maladie de VHL est essentielle dans la prise en charge afin de réduire la morbidité et la mortalité des patients.

Des tumeurs sont détectées dans le cadre de suivi et peuvent parfois ne pas nécessiter d'intervention immédiate. Différents protocoles existent afin de permettre de surveiller ces tumeurs jusqu'à ce qu'elles atteignent, quand c'est le cas, un certain seuil en matière de taille, notamment pour permettre la chirurgie. Selon la taille de la tumeur, sa localisation, les symptômes induits par celle-ci, la chirurgie reste l'intervention la plus fréquente lorsqu'elle est indiquée.

À ce jour, aucun traitement ne bénéficie d'une AMM spécifique à la maladie de VHL dans le périmètre revendiqué. Pour rappel, le périmètre revendiqué se limite aux cas pour lesquels les interventions localisées ne sont pas adaptées. Dans ce cas, seule la surveillance rapprochée et le suivi de l'évolution des tumeurs sont actuellement réalisés. C'est ici que vient se placer WELIREG.

Je vous le disais tout à l'heure, deux études supportent ces demandes d'inscription et d'autorisation d'accès précoce. Il s'agit de deux études de phase II, l'étude LITESPARK-004, une étude de phase II non comparative multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du belzutifan chez 61 patients. Les patients devaient être atteints de la maladie de VHL et présenter au moins un carcinome à cellule rénale mesurable associé à cette maladie. Ils pouvaient également avoir d'autres tumeurs, comme les tumeurs neuroendocrines du pancréas et les hémangioblastomes du système nerveux, les deux autres localisations tumorales comprises dans le périmètre d'indications revendiquées aujourd'hui. Vous le voyez à l'écran, tous les patients inclus avaient des carcinomes à cellules claires rénales, tous les patients avaient également des lésions pancréatiques et 82 % des patients avaient des hémangioblastomes du système nerveux central et 36 % des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Sur la fin de la diapositive, vous avez le taux de réponse objectif observé dans le cadre de l'étude, avec un taux de réponse qui varie entre 48 % et 90 % selon les localisations.

La deuxième étude supporte de ces demandes est également une étude de phase II non comparative multicentrique, dont l'objectif était toujours d'évaluer l'efficacité et la tolérance du belzutifan, chez des patients qui avaient d'autres localisations tumorales, comme des phéochromocytomes, des paragangliomes, des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, des tumeurs associées à la maladie de von Hippel-Lindau et des tumeurs stromales gastrointestinales avancées ou des tumeurs solides avancées avec des altérations génétiques

liées à la HIF-2 α . Vous comprenez, cette fois-ci, la population incluse dans cette étude était plus large et comprenait des localisations différentes de celles du périmètre d'indication revendiquée. Mais dans cette étude, la Cohorte B1 comprenait des patients adultes avec au moins une tumeur rénale ou un phéochromocytome ou un paragangliome ou une tumeur neuroendocrine pancréatique, deux localisations qui nous intéressent aujourd'hui.

Il est à noter également que cette étude a compris et a inclus des patients d'origine et de nationalité chinoise. Des questions sur l'extrapolation des résultats obtenus peuvent être soulevées. Sur les 23 patients qui faisaient partie de la cohorte B1, la cohorte qui nous intéresse particulièrement, la plupart avaient des carcinomes à cellules claires rénales. Vous voyez que 34 % des patients avaient des hémangioblastomes du SNC et 51 % des patients avaient des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Vous avez, sur la fin de la diapositive, des résultats sur le critère de jugement principal qui était toujours le taux de réponse global observé, avec des taux de réponse qui varient entre 60 % et 83 % selon les localisations.

Concernant la tolérance du produit, le profil de tolérance est marqué notamment par des anémies qui surviennent de façon quasi-systématique, des cas d'hypoxie assez fréquents, mais plutôt d'intensité légère à modérée, et des cas d'élévation des transaminases. La qualité de vie n'était pas évaluée dans l'étude LITESPARK-004 et elle a été évaluée via deux questionnaires non spécifiques de la pathologie dans le cadre de l'étude LITESPARK-015.

Je vous le disais plus tôt, le produit est disponible depuis septembre 2024 dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel. À date et d'après les informations transmises par le laboratoire exploitant, aucune fiche de suivi d'arrêt ou traitement n'a été transmise. Mais par le circuit de pharmacovigilance, nous savons que trois arrêts de traitement ont été rapportés suite à un effet indésirable. Nous avons enregistré un cas de décès, un cas de céphalée et de vertige en attente de lien de causalité et un cas d'hémorragie de la moelle épinière de causalité inconnue selon le notificateur.

Les localisations tumorales principalement incluses dans le cadre des AC étaient les hémangioblastomes du système nerveux central et de même, c'était les localisations principalement visées par le traitement dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel.

Différents points de discussion sur lesquels les experts vont revenir : le taux de réponse objectif était le critère de jugement principal dans les deux études qui ont été soumises. Sa pertinence pour établir l'efficacité du traitement et sa pertinence clinique est à discuter. On peut noter notamment un nombre très limité selon les localisations de réponse complète au traitement, avec une majorité de stabilisation ou de réponse partielle ; le schéma non comparatif de ces deux études ; l'estimation absolue de l'effet du traitement rendu difficile par les données soumises ; les données de tolérance limitées en termes de recul dans un contexte de pathologie où le traitement pourrait être donné au long cours ; le profil de tolérance marqué par la survenue de fréquences d'anémie et un risque d'hypoxie identifié ; l'absence de données de qualité de vie, notamment sur l'impact sur les douleurs

neuropathiques chroniques, la fatigue et l'anxiété qui sont des éléments remontés par les associations de patients ; et l'absence de données confirmatoires, robustes, attendues.

Dans le cadre de l'examen de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du professeur Francesco Signorelli, du docteur Hugues Blondon, et nous allons avoir une audition d'association de patients de l'association VHL France.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Madame Santi, c'est à vous.

M^{me} SANTI.- Bonjour à tous. Je suis la présidente de l'association VHL France. Nous sommes une association nationale qui a été fondée il y a 20 ans avec 200 adhérents à ce jour. Notre contribution a été basée sur des données de vie réelle. Elles ont été collectées par un questionnaire que nous avons mis en ligne pendant deux semaines en février 2025 avec 237 répondants, dont 195 patients. Cela complète notre expertise d'écouter que nous menons depuis de longues années.

Nous tenons à être auditionnés aujourd'hui au vu de la diversité des atteintes selon les patients, y compris au sein d'une même famille, ce qui est souvent difficilement perceptible dans les statistiques quantitatives. Je souhaiterais vous exposer aujourd'hui deux points importants. Le poids de la maladie de VHL pour les patients et les aidants. Mon deuxième point, ce sera l'espoir qui est suscité par ce médicament, le WELIREG. Enfin, j'aurai une demande à vous présenter au nom des patients.

Pour ce qui concerne le poids de la maladie, comme l'intervenante précédente l'a expliqué, VHL est une maladie rare qui concerne environ 300 patients aujourd'hui en France. C'est une maladie héréditaire. 80 % des personnes sont atteintes d'une forme familiale. Il y a 20 % de cas de novo. C'est une expression tumorale qui touche de nombreux organes et qui est récidivante. Pour certains patients, un pronostic vital est engagé. Nous avons des décès tous les ans. C'est une maladie orpheline.

Aujourd'hui, il n'y a aucun traitement médicamenteux qui a une action directe et curative. Le seul traitement actuel est essentiellement chirurgical, ce qui signifie des opérations lourdes, hautement spécialisées en neurochirurgie principalement et souvent en urgence. Cela entraîne de nombreuses séquelles comme des douleurs neuropathiques importantes qui persistent et un fort impact sur la qualité de vie.

La maladie de VHL est aussi une maladie qui nécessite un suivi annuel auprès de différents spécialistes, ce qui est lourd et source de stress pour les patients.

Dans le questionnaire que nous avons mené, 93 % des patients nous ont confié avoir subi déjà au moins une intervention chirurgicale qui est liée à la maladie et 73 % de ces patients concernaient le système nerveux central. Nous avons par exemple eu le témoignage d'un patient qui a une trentaine d'années et qui a eu huit interventions au cervelet, une greffe rénale après une néphrectomie des deux reins, pour un total de 28 interventions chirurgicales, à peine 30 ans.

À court terme, ces interventions ont un impact immédiat évident sur l'organisation familiale du patient, avec un séjour hospitalier de plusieurs jours, parfois des difficultés de visite de la famille et des problèmes de garde d'enfants. Ça nécessite aussi souvent le besoin d'un tiers aidant au retour à domicile, c'est soit un proche, soit un professionnel, et ça signifie aussi des arrêts de travail, ce qui a un impact professionnel.

À plus long terme, la qualité de vie des patients est affectée par la maladie. 76 % des patients estiment que les interventions ont affecté durablement leur santé physique, et 53 % des patients estiment que VHL a un impact fort à très fort sur leur vie quotidienne avec des douleurs neuropathiques, de la fatigue, une perte de mobilité, allant jusqu'à un handicap sensoriel ou moteur. Il y a aussi une culpabilité intergénérationnelle dans les cas de transmission familiale, ce qui entraîne parfois un questionnement sur les projets d'enfants et la parentalité, même si nous avons la chance de bénéficier du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire.

Je vous mentionnerai enfin qu'il y a aussi un impact fort sur la santé mentale des patients. Cette anxiété permanente des contrôles et de la survenance de nouvelles tumeurs entraîne un syndrome souvent dépressif, une anxiété très présente et une forte charge mentale pour suivre correctement sa santé. Ça, c'est sur les patients ainsi que les proches aidants qui nous l'ont témoigné de façon assez importante.

Mon deuxième point, c'est l'espoir que représente ce médicament. Aujourd'hui, c'est une révolution pour le monde VHL. Ce médicament est une avancée majeure dans notre prise en soin. L'indication, comme ça vous a été exposé, concerne les trois principales tumeurs. Deux sont responsables de la majorité des décès des patients VHL. C'est la première alternative thérapeutique. Elle consiste à un traitement oral qui est à prendre chez soi en autonomie, ce qui permet un maintien à domicile sans besoin d'un séjour hospitalier. Elle intervient en amont évidemment de toute possibilité d'intervention chirurgicale et une prise en soin beaucoup plus rapide. Il y a une attente très forte des patients français au vu des résultats qui sont obtenus. L'impact semble significatif en termes de qualité de vie.

Nous avons eu la chance d'avoir 15 patients répondants qui sont actuellement sous WELIREG et qui nous ont fait part de l'amélioration nette de leur santé avec une stabilité voire une réduction des lésions qui est constatée par imagerie. Nous avons par exemple un patient qui a 31 ans qui a perdu son père d'un cancer du rein VHL qui était âgé seulement de 38 ans. Ce patient est multi-opéré et a été placé sous WELIREG dans le cadre d'une des études. Il a une réponse nette au traitement avec une disparition des douleurs située au niveau du dos. Il y a une atteinte au niveau de la moelle épinière et un cyste qui faisait la totalité de la longueur de la moelle épinière et qui aujourd'hui a disparu. Ce patient nous a fait part de cette baisse de stress grâce aux médicaments en pensant que désormais il n'y a plus l'épée de Damoclès et cette menace d'un décès à cause de la maladie de VHL.

Le WELIREG permet un suivi régulier et complet par un praticien hospitalier, ce qui pour les patients est très rassurant d'avoir une approche globale qui est multi-organes. Nous avons, selon les témoignages, constaté que les effets secondaires semblent supportables par rapport

à ceux des chirurgies multiples ou de radiothérapie ou de chimiothérapie. Cela nous permet d'éviter d'avoir recours à la chirurgie et à toutes ses conséquences physiques, psychologiques et professionnelles et de préserver la mobilité des patients et la disparition des douleurs.

Je voudrais juste conclure en vous présentant notre demande au nom des patients. Ce serait que la première prescription à minima soit effectuée par un médecin spécialiste au sein des centres PREDIR, nos centres experts, afin de mieux expliquer les effets secondaires et surtout aussi d'expliquer le risque de grossesse sous médicaments qui n'est aujourd'hui pas possible.

Enfin, je terminerai juste par un mot, c'est de vous dire que WELIREG ne va pas guérir les patients de la maladie de VHL. On en a bien conscience, mais cela leur permettra de vivre avec, car souvent le pronostic vital est engagé, et surtout de vivre mieux. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ou des commentaires pour Madame Santi ? Si ce n'est je vous félicite pour la clarté de votre présentation. A priori pas, vous avez été complète et vous avez bien traduit la position des patients. Merci beaucoup Madame. Bonne journée.

(Amandine Santi quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Signorelli, on vous donne la parole. Merci encore.

M. SIGNORELLI.- Voilà un petit rappel sur la maladie qui est une maladie génétique rare, autosomique dominante, avec une pénétrance presque totale avant l'âge adulte. On l'a bien compris, c'est une mutation germinale du gène VHL qui code une protéine suppresseur de tumeur. Quand la protéine est mutée, on a une accumulation de l'HIF, l'*hypoxia inducible factor*, qui est impliquée dans le contrôle du métabolisme à une condition normale d'oxygène. Quand le facteur s'accumule, il y a un développement des tumeurs hautement vascularisées. Je suis neurochirurgien et je connais bien le type de tumeur qui peut atteindre soit le cerveau et le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. En plus, s'il y a une atteinte multiviscérale, des reins, on l'a bien compris, du pancréas, mais aussi de la rétine, des surrénales et de l'oreille interne avec des tumeurs vraiment très difficiles à traiter chirurgicalement.

Ce sont des tumeurs graves. Même si les hémangioblastomes sont des tumeurs qui sont classées comme bénignes, ce sont des tumeurs dont la chirurgie est souvent très difficile parce qu'elles sont difficiles à atteindre. En plus, surtout quand ils atteignent des volumes très importants, chirurgicalement, il est compliqué de les enlever en bloc, ce qui est le seul moyen de les enlever.

C'est une maladie chronique et évolutive qui nécessite une surveillance et des interventions souvent répétées.

La stratégie thérapeutique est la surveillance et quand il y a une indication à la chirurgie. Parfois il y a une radiothérapie localisée pour des localisations notamment non traitables ou que le patient ne souhaite pas traiter et qui a une radiothérapie en effet vraiment très partielle

et temporaire. Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, il n'y a pas de traitement systémique validé. Les alternatives sont limitées à part la chirurgie. Il n'y a que les anti-VEGF qui sont hors AMM avec une efficacité modeste seulement pour les tumeurs du rein métastatique.

Il s'agit d'un besoin médical non couvert.

C'est vrai que les données disponibles ont des points critiques, et c'est peut-être mon rôle de souligner un peu tout cela. Déjà, la représentativité de la population étudiée, c'est une population très sélectionnée, une population jeune. Surtout pour le LITESPARK-015, c'est majoritairement asiatique, japonais et chinois. Le fait de ne pas avoir de comparateur, car non disponible, entraîne une limite de la solidité statistique globale avec un risque d'erreur de type 1.

Pour ce qui concerne la pertinence clinique du critère de jugement principal, il est à mon avis pertinent, car les critères de survie ne sont pas atteignables à court terme. Encore une fois, il s'agit surtout de tumeurs qui atteignent le système nerveux central bénignes avec une survie qui peut être longue.

Pour ce qui concerne la pertinence clinique des critères secondaires, je pense aussi que ce sont des critères pertinents qui suivent les six. Le DCR, le taux de contrôle de la maladie qui accumule les réponses complètes et incomplètes, puis la durée de réponse, la *production free survival*, la tolérance sont tout de même des critères globalement qui permettent une évaluation de l'effet du médicament qui est pertinent. C'est vrai que la survie globale n'est pas évaluée et la qualité de vie est mesurée par des scores non validés. Notre limite est que ces critères secondaires ne sont pas hiérarchisés statistiquement, ce qui fait qu'il y a tout de même une limite de la solidité statistique.

Finalement, tout cela fait que les résultats ont un caractère exploratoire. Un encadrement post-AMM est nécessaire par un protocole d'utilisation thérapeutique avec un recueil de données qui est parfaitement justifié.

Pour ce qui concerne la quantité d'effets observés, encore une fois on se base sur LITESPARK, la médiane de durée de réponse n'est pas atteinte à 21 mois, c'est-à-dire que plus que 50 % de la population n'a pas atteint la médiane de survie. Ce qui fait qu'effectivement, la réponse est durable. Dans la période d'étude, il n'y a pas eu de progression majeure ou de recours à la chirurgie dans la majorité des cas. Cela confirme que la réponse est durable.

L'effet clinique est significatif, surtout, et cela dépend de la population qui a été étudiée, dans des cas très sélectionnés de localisations multiples et non opérables. C'est vrai que les données sont descriptives parce qu'il n'y a pas eu de calcul de puissance ni d'estimation formelle du gain absolu, mais encore une fois, on ne peut pas faire d'estimation formelle du gain absolu parce qu'il n'y a pas de comparateur.

Les orateurs qui m'ont précédé ont fait voir qu'il y a une bonne réponse, surtout pour ce qui concerne les tumeurs pancréatiques et les hémangioblastomes du système nerveux central.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

Ce que je voulais souligner est que pour ce qui concerne les hémangioblastomes du système nerveux central, les critères ont été utilisés ne tiennent pas compte de la nature des tumeurs. Parfois, il y a des tumeurs solides, parfois il y a des tumeurs kystiques. L'évaluation radiologique est parfois incomplète.

Pour ce qui concerne la tolérance, encore une fois, je répète ce que l'on a déjà entendu. L'anémie est presque constante, mais l'anémie est normalement bien tolérée, bien gérée par adaptation posologique ou en traitement symptomatique. L'hypoxie, même si elle est fréquente, légère, modérée, est souvent asymptomatique. L'élévation des transaminases est aussi réversible, sans hépatite clinique documentée. Il y a d'autres effets indésirables comme céphalée, fatigue, nausée, hyperuricémie, etc. Le profil de tolérance est tout de même favorable, sans signal de sécurité majeure identifié, pas d'événements thromboemboliques, hémorragiques ou cardiovasculaires sévères.

Encore une fois, il y a des limites spécifiques. La durée de suivi est trop courte pour juger l'*Operation free survival* ou la survie globale, la stabilité à long terme et la tolérance prolongée dans un usage chronique. Mais encore une fois, la période d'étude est tout de même limitée. À la fin de ces deux études, on pourra avoir une idée un peu plus précise quant à ces limites.

Il n'y a pas de données standardisées de qualité de vie, même si l'indication indirecte est qu'il y a tout de même un impact favorable. Il n'y a pas de bras comparateur, donc il n'y a pas de comparaison entre médicament versus surveillance active ou traitements locaux. Le gain relatif n'est pas évaluable. Il y a bien sûr un biais de sélection. Encore une fois, il s'agit de patients jeunes qui peuvent être représentatifs d'une population occidentale, mais il y a une grosse partie de population qui est asiatique et qui sont en bon état général avec handicap.

En conclusion, l'impact sur la morbi-mortalité est celui d'un potentiel de réduction de la mortalité chirurgicale, de prévention des pertes fonctionnelles dues à l'atteinte multiviscérale, il y a tout de même un risque multi-organe de déficit. C'est vrai que parfois, les déficits s'accumulent : le système nerveux central, rénal, endocrinien, de la vue, mais on a des données de survie globale immature.

Pour ce qui concerne l'impact sur l'organisation des soins en termes de modification de prise en charge, c'est sûr que le fait d'avoir qu'une prise quotidienne orale simplifie les soins. Potentiellement, il y a une réduction du recours à la chirurgie, une réduction d'hospitalisation, de soins intensifs, de suites opératoires mineures, peut-être plus simples, avec aussi une diminution du suivi radiologique. Pour l'instant, la stratégie se base sur une surveillance active. Le fait d'avoir un médicament qui peut diminuer, voire bloquer l'évolution de la maladie peut aussi diminuer, allonger les intervalles de suivi radiologique.

Pour ce qui concerne l'impact sur la qualité de vie, même s'il n'y a pas d'évaluation validée, il y a tout de même un impact présumé favorable. Aussi parce qu'il y a une réduction de stress liée à la surveillance active et un maintien potentiel de fonctions neurologiques sensorielles et endocriniennes.

Pour ce qui concerne la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, cela pourrait être la première option systémique pour les tumeurs localisées non opérables, ou que le patient ne souhaite pas être opéré. C'est sûr qu'il faut l'intégrer en amont ou en substitution des traitements locaux dans le cas où ils sont inadaptés ou non souhaités. A priori, cela peut renforcer l'approche *organ sparing* pour des patients jeunes, multi-lésionnels ou pour des patients non plus jeunes, mais fragiles. Même s'il ne remplace pas la chirurgie dans le cas où la chirurgie est la meilleure option, il peut peut-être la différer, ou être un traitement complémentaire à la chirurgie.

Pour ce qui concerne la population cible adulte, nous n'avons pas de suivi. C'est peut-être aussi une limite de ne pas avoir de données de population pédiatrique, mais pour ce qui concerne la population cible actuelle, c'est des adultes avec une mutation VHL confirmée qui présente des cancers à cellules du rein, des hémangioblastomes du système nerveux central et des tumeurs non endocrines du pancréas. Ce qui fait que la population est plus restreinte que celle de l'AMM qui prévoyait des formes multiples, récurrentes, bilatérales ou de localisation à haut risque chirurgical, en tenant compte bien sûr du choix des patients. J'avais estimé plus ou moins que cela pourrait avoir une indication pour 300 à 400 patients en France.

Pour ce qui concerne les recommandations particulières, bien sûr, il faut avoir des examens préalables, confirmation des diagnostics de mutation germinale du gène VHL, avec un bilan tumoral de base, une IRM cérébrale, un bilan tumoral, un scanner abdomino-pelvien, un scanner thoracique, fonction rénale, hémogramme pour l'impact sur l'anémie et un bilan hépatique pour l'impact sur les transaminases.

Il va y avoir, bien sûr, pendant le traitement, des examens réguliers, un hémogramme, une surveillance de la saturation de l'oxygène pour le risque d'hypoxie, une surveillance transaminase et une fonction hépatique et un suivi radiologique standard qui dépend de la localisation des tumeurs et du type de la tumeur.

Pour ce qui concerne les restrictions de prescription, la représentante de l'association VHL l'a dit, ce serait bien que la prescription initiale soit réservée aux spécialistes d'un centre expert VHL ou en maladie rare pour aussi bien expliquer les éventuels effets indésirables. Le suivi doit être un lien avec une structure multidisciplinaire recommandée. Mais le mode d'administration est simple et compatible avec une maladie chronique. De ce côté, il est tout de même très pratique.

Je pense avoir terminé et bien sûr, je suis à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup et bravo pour votre français parfait. On va passer la parole à Hugues Blondon

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - En français également. On m'a demandé d'analyser les données concernant les tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Je vais essayer d'être synthétique pour éviter les redites par rapport à ce qui a déjà été largement et très bien expliqué.

Juste pour dire que la maladie de von Hippel-Lindau, c'est une maladie rare, vous l'avez bien compris. Finalement, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques au cours de cette maladie sont relativement rares également puisqu'on peut dire qu'elles surviennent chez à peu près 15 % des patients.

Un petit rappel sur les tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Ce sont des tumeurs à malignité plutôt faibles, plutôt réduites, d'évolution lente, mais qui peuvent poser des problèmes de santé par deux biais. Le premier, c'est un syndrome sécrétoire lié aux sécrétions, par exemple d'insuline ou de gastrine, et le deuxième, bien sûr, par l'évolution tumorale et le syndrome tumoral. Il faut savoir que spécifiquement dans la maladie de von Hippel-Lindau, les tumeurs ne sont quasiment jamais sécrétantes et qu'elles sont d'une évolution tumorale, et d'une croissance plutôt faible par rapport à ce qu'on observe chez les patients qui ne sont pas atteints de cette pathologie. Elles sont souvent découvertes à un stade indolent.

Toutefois, cela ne veut pas dire que ce ne sont pas des problèmes de santé, mais, ce ne sont pas des problèmes de santé qui sont au premier plan par rapport aux autres pathologies dans le von Hippel-Lindau, par exemple, comme on l'a vu, le carcinome rénal, les hémangioblastomes cérébraux ou encore les phéochromocytomes. Néanmoins, ce sont des pathologies qui, dans un certain nombre de cas, peuvent nécessiter des traitements puisqu'on sait qu'à partir d'une certaine croissance en taille, les tumeurs neuroendocrines sont susceptibles parfois d'être symptomatiques et sont susceptibles également de développer des métastases et notamment des métastases ganglionnaires ou hépatiques.

Là encore, on n'est pas du tout dans le cadre des adénocarcinomes pancréatiques où le pronostic est effroyable à un stade métastatique. L'espérance de vie actuellement d'une tumeur neuroendocrine au stade métastatique, c'est autour de dix ans, il faut comprendre cela. On n'est pas face à des pathologies qui sont des urgences thérapeutiques. Néanmoins, à partir d'un certain seuil de taille, il est recommandé d'opérer ces tumeurs pour éviter ces évolutions systémiques avec des seuils qui sont variables, essentiellement selon la localisation de la tumeur, mettons des seuils entre deux et trois centimètres de taille pour lequel, à ce moment-là, à titre prudentiel, une chirurgie est recommandée.

Là encore, on n'est pas du tout dans le cadre des chirurgies types adénocarcinomes comme dans le cas des adénocarcinomes pancréatiques où, vu la gravité du pronostic, on peut faire des sacrifices très importants en termes de parenchyme pancréatique. On n'est pas du tout dans ce contexte. Là, on essaie au contraire de faire une épargne parenchymateuse avec des interventions qu'on appelle des énucléations. C'est la modalité de la prise en charge en sachant qu'elle est compliquée dans cette pathologie par le fait que ces lésions sont souvent soit plurifocales, soit multiples dans le temps, soit récidivantes. Par ailleurs, il y a d'autres lésions pancréatiques kystiques ou cystadénomes qui peuvent, elles aussi, interférer avec la prise en charge de ces tumeurs neuroendocrines.

Ce qui peut gêner la chirurgie, c'est tout simplement soit l'état général du patient, soit les comorbidités, soit encore la localisation de la tumeur en sachant que le pancréas est un organe qui a beaucoup de rapports anatomiques qui peuvent rendre compliquée, très complexe une

chirurgie d'énucleation. Il y a effectivement une place lorsque cette tumeur atteint un stade de chirurgie préventive. Il existe une place à des traitements alternatifs qui n'existent pas à ce jour lorsque cette chirurgie est jugée rédhibitoire du fait du risque de complication ou de morbidité entraînée par le geste lui-même.

Il existe des nouvelles alternatives, mais qui ne sont pas correctement validées, notamment pour les tumeurs qui dépassent deux ou trois centimètres, par exemple la radiofréquence per-endoscopique. À ce jour, pour ces tumeurs où il y a une indication potentielle d'intervention et pour lesquelles, pour une raison ou pour une autre, l'intervention n'est pas possible, la seule alternative est la surveillance armée. Il n'y a pas de comparateur pertinent ou de traitement approprié, médical.

Une fois que cela est dit, quelles sont les données concernant le WELIREG, spécifiquement sur les tumeurs neuroendocrines pancréatiques ? L'étude principale dont on nous a parlé est une étude observationnelle, sur 63 patients qui n'ont pas été recrutés sur l'existence d'une tumeur neuroendocrine pancréatique, mais qui ont incidemment une tumeur neuroendocrine pancréatique. Cette étude n'est pas comparative et elle est prolongée dans le temps puisqu'elle a débuté en 2019, qu'elle est toujours en cours. Elle a donné lieu à cinq analyses intermédiaires. On a maintenant un recul médian d'environ quatre ans chez les patients, ce qui donne tout de même un certain recul sur ce médicament.

Parmi les 63 patients inclus, 22 avaient une tumeur neuroendocrine pancréatique. On peut dire que cette étude confirme clairement, pour moi, c'est absolument clair, un effet anti-tumorale manifeste sur les tumeurs neuroendocrines pancréatiques. En effet, ces tumeurs, même si elles ont une croissance lente en général, vous l'avez compris, n'ont pas du tout de tendance spontanément à la régression, comme cela peut être le cas d'autres lésions. Il n'y a pas du tout de tendance connue à la régression spontanée. Or, au cours des quatre ans de suivi, on met en évidence et c'est le critère principal de l'étude, un taux de réponse tout à fait remarquable. Je ne sais pas si on peut faire des pourcentages sur des nombres de patients aussi faibles. Je rappelle 22 patients, mais il y a 91 % de réponses prolongées, aucune progression sur les quatre ans de l'étude à ce jour, et près de 50 % de réponses complètes, ce qui, pour ma part, dans ce type de tumeur, indique de façon absolument claire une efficacité anti-tumorale.

Ceci dit, cette efficacité anti-tumorale se traduit-elle nécessairement en bénéfices cliniques ? Pour certains patients, cela doit être indiscutable, mais pour l'ensemble de la population, c'est interrogeable. On a vu que ce sont des patients qui ont des espérances de vie longues, que manifestement, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques ne mettent pas en jeu, en premier lieu chez la plupart des patients, le pronostic vital et qu'on ne mettra jamais en évidence un bénéfice très clair, même dans une étude comparative en morbi-mortalité, à mon avis.

Par ailleurs, contrairement à la chirurgie, le traitement médical par WELIREG, une fois qu'il est initié, a priori, ne peut pas être arrêté. C'est un traitement suspensif et c'est un traitement à vie. Or, c'est un traitement qui expose à des effets indésirables, notables, qui ont été qualifiés

de gérables. Effectivement, il n'y en a pas qui soient rédhibitoires ou extrêmement graves en termes de morbidité, mais en revanche, qui peuvent fortement altérer la qualité de vie des patients. Il y a même 100 % d'événements indésirables, 50 % de grades de 3 ou 4, avec essentiellement des événements indésirables qui sont susceptibles de retentir sur la qualité de vie, qui sont l'anémie avec la fatigue qu'elle entraîne, les vertiges, les céphalées, l'hypoxie. Il y a une interrogation sur la tolérance clinique à long terme de ce traitement vis-à-vis, par exemple, d'un traitement chirurgical qui, lui, est ponctuel une fois qu'il est fait, lorsqu'il est possible.

Par ailleurs, j'ai noté un autre point de vigilance. J'ai noté que chez ces 61 patients, sur quatre ans de surveillance, il y a tout de même l'apparition de trois cancers qui ne sont pas des cancers du spectre du VHL. Même si ce n'est pas signalé dans le PGR, il y a un petit point de vigilance à ce propos qu'il faut avoir à l'avenir.

Ceci dit, ces traitements vont être uniquement prescrits en centre de référence en France, ce qui permettra de plus clairement positionner leur place dans la stratégie thérapeutique, notamment pour les tumeurs neuroendocrines, parce que la question se pose, dans l'indication de l'AMM, cela paraît relativement clair, du moins pour les tumeurs les plus menaçantes. Mais cela pourrait être, pourquoi pas, une alternative complète à la chirurgie. Il serait intéressant aussi de voir sur les cohortes en vie réelle si cela limite la survenue de nouvelles tumeurs chez les patients qui sont exposés à ce traitement. Il y a encore des interrogations qui vont sans doute être levées à l'avenir.

Je n'ai pas parlé de l'étude chinoise.

Un point tout de même aussi de discussion sur les études, c'est que dans l'étude que je vous ai détaillée, les patients n'ont pas été inclus sur l'existence d'une tumeur neuroendocrine. Il se trouve que les tumeurs neuroendocrines chez ces patients, avec le taux de réponse très important que je vous ai dit, ces tumeurs neuroendocrines n'entrent probablement pas dans le cadre de l'AMM puisque ce sont des toutes petites tumeurs. Leur taille moyenne est de 19 millimètres, très en deçà du seuil d'intervention chirurgicale. Ce ne sont probablement, pour la plupart d'entre elles pas à proprement parlé des tumeurs auxquelles on aurait proposé la chirurgie. On n'est pas vraiment dans le cadre de l'AMM.

De même dans l'étude qui a inclus principalement des patients asiatiques, il y a 12 patients suivis sur un an. C'est difficile d'en tirer des conclusions. Il y a à peu près 50 % de réponses. Là encore, ce sont des patients qui ont des tumeurs inférieures à deux ou trois centimètres, donc qui n'entrent pas dans le cadre de notre AMM de toute façon.

Pour conclure de toutes ces données, il y a un effet antitumoral manifeste, une place pour les tumeurs neuroendocrines qui est probablement encore à chercher, mais qui, au moins chez certains patients, peut être tout à fait pertinente. Ce n'est pas le problème au premier plan chez ces patients et que l'indication la plupart du temps du WELIREG sera autre que les tumeurs neuroendocrines chez ces patients. Je ne vois pas de raison de modifier ce qui a été dit précédemment en stratégie thérapeutique globale dans cette pathologie. Je suis tout à fait

prêt à endosser les revendications du laboratoire sur l'accès précoce. Pour moi, c'est une pathologie au moins rare et parfois grave et invalidante. Il n'y a pas de traitement approprié. Le traitement ne peut pas être différé à partir du moment où l'on l'a discuté globalement. Il y a sans doute un bénéfice substantiel, au moins pour certains patients, dans cette pathologie.

De même, pour ce qui est du droit commun, le SMR important et l'ASMR IV sont justifiés. En revanche, je ne vois pas, pour les tumeurs neuroendocrines, clairement d'intérêt de santé publique. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux. Je passe la parole à Etienne Lengline.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. J'avais une question sur l'impossibilité de faire une comparaison indirecte. Avez-vous connaissance de l'existence éventuellement de cohortes qui auraient pu servir de base à avoir une dimension comparative pour faire cette évaluation qui m'a semblée assez difficile. Pour moi, c'est surtout lié au fait qu'on ne comprend pas très bien si ce sont des patients qui n'ont pas encore la nécessité d'une intervention locale, ou si ce sont des patients qui n'ont pas la possibilité d'avoir une intervention locale ? Je me suis interrogé sur le délai habituel entre notamment le dépistage éventuellement d'une tumeur et la nécessité d'un traitement local. Attend-on que ce soit symptomatique ? C'est tout de même très dommage de ne pas pouvoir avoir au moins une comparaison indirecte. J'ai l'impression que le plan de développement ne comporte pas de plus d'études, qui est tout de même une des dimensions notamment de ce qu'on attend d'habitude pour donner une présomption d'innovation, qu'il n'y aura pas d'autres données qui seront fournies et qui sont attendues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a des résultats à plus long terme, je crois qu'ils sont attendus en 2027, en moins avec un recul suffisant, plus important, mais chez un nombre toujours très limité de patients pour l'étude 004.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Mais il n'y aura toujours pas de comparaison ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, il n'y a pas de comparaison, effectivement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Signorelli, vous voulez répondre ?

M. M. SIGNORELLI.- Non, il n'y a pas de cohortes il n'y a pas de moyen de faire une comparaison. C'est vrai que les deux études, au moins pour ce qui concerne les améliorations du système nerveux central, sont des populations qui sont très homogènes. Ce sont des patients jeunes, pour lesquels il n'y a pas de vraies alternatives chirurgicales. Mais c'est vrai que c'est un point faible des études, et il n'y a pas de possibilité de comparer. C'est purement observationnel.

Il y a aussi un problème de nombre. On n'a pas estimé quel était le nombre nécessaire des patients pour avoir une puissance statistique robuste. Il n'y a pas d'étude de puissance. Ça aussi, c'est un point faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Véronique Minard.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Ma première question était en lien avec la question d'Étienne. Pour bien préciser, ces patients qui ont été traités par ce médicament, ils avaient une indication thérapeutique ? Je suis désolée c'est pour bien comprendre ce point. Ou aurait-on pu proposer une surveillance active ? C'est ma première question.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est un peu ma question aussi.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Désolée, c'était ma première question. J'ai une deuxième question, si je peux, Pierre. Hugues, tu l'as bien dit, c'est un traitement à vie. Je n'ai pas trouvé dans le dossier du laboratoire, mais j'avoue que j'ai du mal à trouver le dossier du laboratoire en ligne, a-t-on essayé des drogues *holiday*. C'est-à-dire quand on arrête le médicament, a-t-on une nouvelle poussée tumorale ? Autrement dit, y a-t-il une addiction à ce médicament ? A-t-on des données dans le dossier du laboratoire ?

M. SIGNORELLI.- Non, je ne pense pas. Il n'y a pas de données lors de l'arrêt du médicament.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Personne n'en a l'expérience ?

M. SIGNORELLI.- Non.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- A priori c'est un traitement qui est suspensif. Pour répondre à la première question, pour ce qui concerne les tumeurs neuroendocrines, là encore, cela n'a pas été l'indication principale. C'est vraiment observationnel et effectivement, ce n'est pas détaillé cas par cas, même si il n'y a que 22 patients, mais la plupart des patients, vu la tumeur, n'avaient pas d'indication spécifiquement pour leur tumeur neuroendocrine, clairement. Après, on peut sans doute extrapoler, mais c'est de l'extrapolation aux tumeurs plus grosses et qui, elles, nécessiteraient de la chirurgie et pour lesquelles la chirurgie ne serait pas adaptée pour une raison X ou Y. Mais c'est de l'extrapolation.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Pour les petites tumeurs, Hugues, tu as dit que ce n'était pas dans l'indication. Il y a une taille de tumeurs minimale, parce que les petites tumeurs peuvent être traitées en radiothérapie stéréotaxique.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, les petites tumeurs ne sont pas traitées. Très clairement, les tumeurs neuroendocrines de petite taille sont surveillées. 2, 2,5, 3 centimètres, elles sont bien codifiées. Je ne peux pas entrer dans les détails, mais c'est codifié. Encore une fois, ce sont des interventions à visée préventive. Cela ne veut pas dire que toutes les tumeurs qui dépassent 2 centimètres ou 3 centimètres vont être métastatiques. Cela veut dire que c'est à partir de ce seuil qu'on sait qu'il y a un risque plus important et qu'on conseille une intervention à visée prophylactique.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Très bien. Merci beaucoup.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais sachant encore une fois que même au stade métastatique, ce sont des tumeurs qui ne sont pas de mauvais pronostic et pour lesquelles il y a des traitements, la surveillance active peut être une alternative.

M. SIGNORELLI.- C'est aussi pour les hémangioblastomes du système nerveux central. Même si la taille est celle que l'on considère peut-être une indication chirurgicale, pour les patients VHL, on n'opère que des patients qui sont symptomatiques, ou à l'évolution radiologique et qui sont tout de même opérables. C'est-à-dire que le bénéfice doit tout de même être évalué face aux risques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, j'ai entendu et compris de vos interventions que c'était une maladie tout de même où les tumeurs avaient des évolutions très lentes, qu'elles étaient peu évolutives. J'ai même l'impression qu'il y a une grande variabilité entre les patients puisque j'ai lu également que l'âge moyen aux diagnostics variait de la petite enfance à la septième décennie. J'ai deux questions. La première, c'était pour étayer un peu ce que vous disiez sur le biais de sélection. Y a-t-il une spécificité des malades en Asie qui pourrait être un peu plus détaillée ? Ou l'extrapolation des résultats en Asie aux Caucasiens ne pose-t-elle pas ce problème ?

La deuxième chose, c'est que vous avez parlé du fait qu'il n'y a pas de comparateur, mais c'est une maladie qui est connue. Ce qui m'étonne, c'est qu'il n'y ait pas d'histoire naturelle de la maladie ou de cohortes qui permettent de détailler tout de même ce que disait Étienne. Que se passe-t-il pour ces malades ? J'ai vu que le taux de réponse était essentiellement des réponses partielles. Est-ce envisageable qu'un effet placebo puisse conduire à étiqueter des réponses comme partielles ?

M. SIGNORELLI.- Oui, c'est vrai que l'évolution est très longue, mais avant l'âge de soixante ans, la pénétrance est quasi-complète. Tous les patients développent une maladie symptomatique avant l'âge de 60 ans. Pour ce qui concerne les particularités de la population asiatique, je ne suis pas sûr. Je ne sais pas s'il y a vraiment des différences entre une population asiatique. C'est vraiment l'ethnie, mais à mon sens, il n'y a pas de particularité de pharmacodynamie ou de sévérité de la maladie. Par rapport à une population de l'étude de LITESPARK-004, je ne sais pas si c'est le cas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Patrick et Albert.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Juste pour Sylvie, l'étude de LITESPARK-004 était chez des patients nord-américains, je crois.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je parlais de l'autre étude, mais comme l'expert a mis en avant l'inclusion asiatique, il présentait cela comme un point possiblement négatif. Je voulais comprendre pourquoi.

Commission de Transparence

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

M. SIGNORELLI.- Il y a un biais de recrutement.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je ne sais pas si cela va répondre à la question d'Étienne, mais vous n'avez pas échappé que dans le rapport de la cheffe de projet, en 4.5 sur la population cible, elle reprend le registre Prédire. Le registre Prédire est un registre national français exhaustif qui recrute l'ensemble des patients VHL. Dedans il y en a 455 qui bénéficient de suivi régulier et que sur ces 455, il y en a 144, c'est comme cela qu'elle a calculé sa population cible, qui correspondent exactement à la population d'intérêt.

Ce registre Prédire existe déjà depuis, je crois, une vingtaine d'années. Cela veut dire que sur l'histoire naturelle de la maladie, il y a très peu de publications sur cette cohorte. Je n'ai pas trouvé de publications sur la cohorte Prédire, c'est une cohorte qui est portée par l'INCA, c'est tout de même étonnant, surtout dans le cadre du plan de développement, que rien n'ait été fait ou ne soit prévu dans le cadre de cette cohorte. La cheffe de projet en sait-elle un peu plus ? Parce que là, très clairement, sur l'histoire naturelle de la maladie, on devrait avoir des réponses tout de même.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Effectivement, il y a un registre existant national, le registre Prédire, qui suit les patients atteints de la maladie de VHL notamment. À date, selon les informations qui nous ont été transmises, aucune étude n'est prévue, avec un bras comparateur externe qui serait réalisé à partir des données de ce registre. Dans le cadre de l'AMM, comme je vous le disais plus tôt, l'AMM a été conditionnée à la mise à disposition des résultats finaux des études 004 et 015. Une étude post-inscription est également en cours, mais c'est une étude non interventionnelle de suivi en vie réelle des patients inclus dans les patients traités par WELIREG. On n'a pas d'autres études prévues d'après les informations du laboratoire.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pour faire la comparaison historique, c'était tout à fait possible avec cette population, et en plus, c'est une population française, donc on ne pouvait pas être plus précis. On ne peut pas les interroger ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On pourra le noter dans l'avis et dire qu'on regrette l'absence de comparaison externe et rappeler l'existence de ce réseau. Le laboratoire également dans sa proposition de calculs de la population cible, avait contacté le réseau Prédire. Il a bien connaissance de ce réseau, il est bien en contact avec ce réseau, donc on peut tout à fait le mentionner dans l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je voulais intervenir sur ces tumeurs. Certes, les tumeurs neuroendocrines sont d'évolution lente. Par contre, les carcinomes à cellules claires rénales sont des tumeurs progressives. Je vais insister sur le fait que dans l'étude, ces patients avaient des carcinomes à cellules claires rénales et que l'étude a montré qu'il y avait soit une régression, soit une non-progression. C'est une démonstration de l'effet du médicament.

Même si on n'a pas de comparaison à une cohorte, ce médicament est efficace, même si sur les tumeurs neuroendocrines, l'effet est plus difficile à démontrer sur le long terme.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci Patrick de rappeler cela. C'est ce que j'ai dit. La problématique des tumeurs neuroendocrines n'est pas au premier plan des indications dans cette pathologie par rapport aux tumeurs cérébrales, et par rapport aux phéochromocytomes, mais ce n'est pas dans ce qui est demandé actuellement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je voulais revenir un peu sur ce qu'a dit la représentante des patients, qui était tout de même assez intéressant, puisque c'est rare qu'on ait des rapports qui font état de patients traités. Souvent, ce sont des patients à traiter, mais pas traités. Là, il y en a pas mal qu'elle a rapporté. Évidemment, c'est du cas par cas, mais il y a plusieurs cas pour lesquels elle a clairement indiqué des situations de régression tumorale. Les experts pourraient-ils nous rappeler, parce que même si on n'a pas de groupe contrôle, on peut tout de même juger de la régression tumorale en imagerie, quel était globalement le taux de régression tumorale en imagerie ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour les tumeurs neuroendocrines, je reviens rapidement parce que j'ai des chiffres en tête. Dans une des études, c'est quasiment 100 % de réponses selon Réciste et 50 % de réponses complètes, ce qui n'est pas l'histoire naturelle du tout des tumeurs neuroendocrines, clairement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Les tumeurs en général, dans le VHL, ont toutes un potentiel de croissance anatomique, pas forcément en termes de malignité, mais sur le plan anatomique. Je ne crois pas, à ma connaissance sauf si Monsieur Signorelli dit le contraire, qu'il y ait de régression spontanée d'aucune tumeur dans le VHL.

M. SIGNORELLI.- Pas du tout. Non, les hémangioblastomes ne régressent pas. Je disais qu'effectivement, pour ce qui concerne la réponse des hémangioblastomes du système nerveux central, c'est un élément très variable, parce qu'il s'agit de formes kystiques ou solides. Cela marche beaucoup mieux pour ce qui concerne des formes solides. Mais si on prend la population générale, c'est un taux de réponse élevé qui est proche de 85 %.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous confirmez qu'il n'y a pas de régression spontanée ?

M. SIGNORELLI.- Non, pas pour les hémangioblastomes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Très rapidement, merci. Je voulais juste rappeler qu'on parle d'un critère d'imagerie en ouvert mono-bras. Sans effet placebo, ça peut être aussi de la mesure.

Quelque chose qui me frappe aussi, c'est qu'on a une taille d'effet qui est importante par rapport à ce qui avait été anticipé. Ils avaient anticipé une réponse de 15 % sans traitement. Là, on observe 65 % dans l'étude 004. Il faudrait 15 patients par groupe si on randomisait pour

démontrer une telle différence. C'est vrai que c'est dommage, parce que là, toute cette discussion qu'on a, c'est des « si » : qu'est-ce qui se serait passé si ? Je voulais juste souligner le fait que ce soit assez dommage.

Dernier point, j'ai entendu l'intervention de l'association de patients qui a beaucoup insisté sur le nombre d'interventions chirurgicales qui affectaient la qualité de vie. Là aussi, cela a été recueilli comme critère secondaire, mais malheureusement, on n'a pas trop d'informations là-dessus. Ce serait tout de même intéressant, notamment par rapport aux données du registre exhaustif, d'avoir une idée de l'impact par rapport au nombre d'interventions. C'est quelque chose d'assez facile à réaliser et qui pourrait être informatif.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je suis d'accord. Très bien.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Encore une fois, si je peux me permettre, entre une intervention limitée et ponctuelle qui résout un problème et un traitement au très long cours avec des effets secondaires, même si la chirurgie a tout le temps de mauvaise presse, c'est parfois discutable en termes de qualité de vie, la balance entre les deux.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Mais là, on s'adresse aux patients qui ne sont pas opérables ou qui refusent les interventions.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Dans le cadre de l'AMM, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Dernier commentaire de la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Pour répondre à Monsieur Roustit, effectivement, on n'a pas pu évaluer dans le cadre de l'étude le délai jusqu'à chirurgie. Mais ce qui est relevé lors des dernières analyses, c'est que 13 patients atteints de carcinomes rénaux ont subi une chirurgie. Un patient atteint d'hémangioblastomes du SNC a subi une chirurgie, et aucun atteint d'une tumeur neuroendocrine pancréatique n'a subi de chirurgie dans le cadre du suivi de l'étude de LITEP-PARK-004.

Concernant le périmètre de l'indication, le libellé n'est pas très clair sur la population ciblée par cette mise sous traitement. Mais ce que l'on comprend, c'est que ce sont des patients pour lesquels la chirurgie n'est pas adaptée. D'après les critères de sélection de l'étude, on a plutôt privilégié, notamment sur les carcinomes rénaux, des tumeurs de petite taille sans mention de la localisation ou d'autres paramètres qui empêcheraient la chirurgie. Cette indication comprend à la fois des patients pour qui la tumeur n'a pas encore atteint un seuil de taille permettant d'indiquer une chirurgie et des patients pour lesquels la chirurgie ne serait pas indiquée pour d'autres raisons, comme la localisation, le fait que la tumeur ne soit pas encore symptomatique ou le désir du patient, par exemple.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci, on va s'en tenir là parce qu'on a déjà beaucoup de retard. Merci beaucoup, Monsieur Signorelli, pour votre intervention et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Francesco Signorelli quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des compléments de commentaires ou de questions ? C'est un dossier difficile.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste comme commentaire, c'est compliqué. C'est vraiment dommage que le plan de développement soit aussi léger, pour un produit qui a l'air d'être prometteur, qu'on ait des données qui soient de qualité aussi faible, alors qu'il y a une cohorte qui existe, il y a une réduction tumorale partielle chez des patients qui n'ont pas encore d'indications, je ne sais pas comment cela se traduit en un bénéfice clinique. Ce n'est pas parce qu'il y a une réduction, une rémission partielle. Une tumeur qui n'a pas encore d'indication chirurgicale n'est pas forcément associée à un bénéfice clinique, surtout si elle se fait au prix d'effets indésirables. C'est dommage.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est dommage, mais je pense aussi qu'il ne faudrait pas qu'on rate un dossier comme ça. J'ai tout de même beaucoup réfléchi, y compris depuis notre réunion de bureau. Je me demande si ce n'est pas un produit assez révolutionnaire dans une situation où il n'y a pas du tout de thérapeutiques. On a tout de même la démonstration d'une efficacité, il n'y a pas de groupes contrôle, je suis d'accord, mais en a-t-on besoin ? La question est là. Ça fait typiquement partie des situations où l'évolution de la taille des tumeurs sous traitement a un sens en soi. Je ne sais pas.

Il me semble que c'est un traitement qui a été, comme ça dit Mathieu, mal évalué. Je suis tout à fait d'accord. Ils auraient pu faire beaucoup mieux. Je ne sais pas ce qu'on pourra espérer du plan de développement ni du RUTRD, mais j'ai l'impression que c'est tout de même un produit de rupture, parce que c'est une situation pour laquelle il n'y a absolument rien. Il y a eu des tentatives nombreuses avec que des échecs. J'avoue que je suis plutôt favorable, d'une part à l'accès précoce, parce que pour moi, il rentre typiquement dans le pari qu'on doit faire avec l'accès précoce, avec en plus des problèmes de tolérance qui sont vraiment à la marge. Parce que si l'anémie était vraiment importante, elle pourrait être une cause d'arrêt de traitement, dans ce cas, OK, mais ça n'a pas été finalement le cas, voire pas du tout. La cheffe de projet peut-elle dire s'il y a eu des arrêts de traitement pour anémie, mais je ne crois pas.

Je vous donne mon avis, c'est un peu peut-être en partie subjectif, mais je suis plutôt favorable à l'accès précoce et une évaluation...

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- ...conditionnée.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne peut pas conditionner sur la réalisation...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas sur l'accès précoce, il est par définition conditionnel l'accès précoce. Mais le droit commun, on peut le conditionner, ça ne me choque pas, parce qu'il y a une part de manque de robustesse évident.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Même dans le plan de développement, on ne peut pas leur demander d'ajouter une comparaison indirecte ?

Commission de Transparence

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

Examen - Inscription - WELIREG 40 mg (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (belzutifan) (CT-21310)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, c'est ce que l'on disait au bureau. D'ailleurs, on n'en a pas reparlé là, mais je vous redis ce que j'avais dit au bureau. Je ne sais pas si tu as eu le temps de regarder depuis hier, mais dans BaMaRa, il y a peut-être des données de cohortes historiques, mais je ne sais pas s'il y a des mensurations radiologiques qui permettraient de répondre à la question. J'ai un peu le *feeling* que ce produit n'a pas du tout le même profil que ceux que l'on a vus dans d'autres maladies rares neurologiques récemment.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, juste une précision, parce que là, vous avez le droit commun et l'accès précoce, la question de la conditionnalité dans le droit commun peut tout à fait se poser, et peut être résolue par une conditionnalité, soit du SMR, de l'ASMR, à des données d'une EPI à construire. Pour la question de l'accès précoce, on est dans une situation d'un pari. On voit bien les données qu'on a là, on comprend bien d'après les discussions qu'on prend un pari. La cheffe de projet peut-elle nous rappeler quelles sont les données attendues qui pourraient permettre de lever le pari ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, effectivement, on se trouve dans une situation où on a de nombreuses incertitudes et malheureusement, pas d'études qui semblent en mesure de nous permettre de les lever dans un délai raisonnable. Pour rappel, WELIREG dispose d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, qui a été conditionnée à la mise à disposition des résultats finaux des études LITESHARK-004 et LITESPARK-015. Ce sont les études de phase II qui vous ont été présentées aujourd'hui, non comparatives, dont les résultats sont attendus en 2027. Il y a également des résultats d'une étude en vie réelle qui est réalisée en parallèle sur des patients nord-américains et qui, là encore, ne semblent pas être en mesure de lever les incertitudes soulevées au cours des échanges.

Concernant la BNDMR et le suivi dans BaMaRa. Effectivement, les patients souffrant de la maladie de von Hippel-Lindau sont suivis via BaMaRa, mais à ce jour, nous n'avons pas suffisamment d'informations pour savoir quels critères sont suivis et si ces éléments pourront nous permettre de réaliser une étude qui répondra aux questions soulevées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, mais la temporalité dans cette maladie fait qu'on n'aura pas de données de morbi-mortalité. Je ne pense pas. Les seules données qu'on aura seront sur éventuellement des gênes fonctionnelles et sur le volume tumoral, et peut-être sur la survenue de certains carcinomes, mais c'est beaucoup moins sûr. Mais ces données, on les aura. On n'aura pas de suivi du volume tumoral qui fait partie du suivi ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- A priori, oui, mais on n'a pas le détail des données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peut-être que c'est à nous aussi, dans notre avis en droit commun, de préciser ce qu'on attend vraiment pour 2027. Il faut être assez clair là-dessus. La morbi-mortalité, je suis d'accord, on ne l'aura pas et on ne peut pas l'attendre dans ce contexte. Il me semble que ce serait une erreur. Qu'on ne mette pas un SMR de compétition, ça ne me choque pas, mais l'ASMR est forcément meilleure que n'importe quelle prise en charge actuelle. On vote versus la prise en charge actuelle, c'est-à-dire rien, une surveillance.

Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- C'était une question un peu naïve. On a vraiment un médicament qui semble très actif, je crois qu'il y a un consensus sur l'activité antitumorale. Je crois qu'il n'y a pas de niveau de discussion, c'est vraiment un médicament qui a un fort impact, mais justement pour lequel le plan de développement ne prévoit pas de comparaison pour tout de même des tumeurs bénignes pour la majorité d'entre elles. Je ne parle pas des carcinomes rénaux. Vous venez de le dire, Pierre, sur l'accès précoce, mais peut-on donner pour le droit commun des recommandations ? Quels sont les leviers que l'on peut donner pour le laboratoire ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'il faut qu'on le fasse, je suis d'accord avec toi. Si on met un SMR conditionnel, ce sur quoi je suis entièrement d'accord. Il faut bien que l'on définisse notre conditionnalité, et charge à ceux qui seront là quand il sera réévalué de tenir compte de ce qui aurait été fait et pas fait.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il y a plusieurs possibilités. Soit c'est le niveau de SMR qui est conditionné. Soit vous estimez qu'en l'état actuel des données, vous n'avez rien pour quantifier l'apport du produit et dans ce cas, c'est plus une ASMR V en attente de données. Il y a différents cas possibles, mais je rappelle que dans l'accès précoce, vous avez quatre critères. Un des critères étant aussi l'urgence à traiter, l'impossibilité de différer le traitement dans la mesure où l'on a une demande.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si un patient sait qu'il existe ce traitement qui peut ralentir la croissance de ses tumeurs, ce sera difficile d'argumenter qu'on peut attendre le remboursement.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Juste un commentaire là-dessus. Si le patient a effectivement connaissance de ces essais, il va voir qu'il y a une efficacité anti-tumorale sur la régression et il va penser que cela est bénéfique pour lui parce qu'il va penser que cela a un intérêt clinique. Or pour ça, on n'a pas les données, on n'a pas de certitude. La seule chose qu'on a, c'est une activité biologique régression de la lésion et si le patient le veut, c'est parce qu'il l'imagine, mais ce n'est pas prouvé. Il faut tout de même rappeler cette différence entre activité biologique et une efficacité clinique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, mais c'est pour des raisons de temporalité. On n'a pas assez de recul.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pense aussi qu'on a peut-être été biaisé par le fait que les deux experts ont été sur les tumeurs les moins graves, du moins en termes cancérologiques. Si on avait eu un expert urologue sur le cancer sur le carcinome à cellules claires rénal, le bénéfice clinique aurait sans doute été beaucoup plus évident d'emblée vu la gravité de ces tumeurs. Peut-être que mon exposé notamment a donné une fausse impression de bénignité de toutes les tumeurs de cette maladie, ce qui n'est pas le cas.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Hugues, il l'utilise en bridge jusqu'à la chirurgie pour les carcinomes rébaux ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je ne sais pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne sait pas, on n'a pas d'info, je crois. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais la régression des tumeurs, à mon avis, limite le ressenti et les effets secondaires liés à la tumeur. On n'arrête pas de valider des produits en oncologie sur la non-progression de la tumeur. Là, ça m'interroge tout de même sur ces critères qui seraient différents en fonction des maladies.

Ensuite, j'ai une question sur le développement futur du laboratoire. A-t-il un plan de développement bien défini, Hugues ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On en a parlé déjà. On ne va pas revenir dessus.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, mais quand on dit que la cohorte des registres n'est pas mobilisée pour essayer de voir ce que cela donne, cela m'interroge tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est notre rôle aussi de donner des axes de développement et de voir si ces axes sont suivis ou pas quand on réévaluera. Tu as dit que c'était quand ? En 2027, c'est ça ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les données sont attendues en 2027.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, cela fait deux ans. Si on parle notamment de mensuration, c'est tout de même tout à fait possible d'avoir des mensurations après deux ans. On a beaucoup de retard, je propose que l'on passe au vote. C'est un post AMM, donc on va faire le droit commun d'abord et l'accès précoce après, mais dans le même vote, évidemment.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ISP, j'ai 19 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, j'ai 12 voix pour modéré, 3 voix pour insuffisant, 2 voix pour faible, 2 voix pour important. Concernant l'ASMR, j'ai 10 voix pour le niveau IV et 9 voix pour le niveau V. Concernant l'accès précoce, le premier critère, maladie grave, 19 voix pour ; deuxième critère, traitement approprié, 19 voix pour ; troisième critère, traitement ne peut pas être différé, 13 voix pour, 6 voix contre ; et quatrième critère, présumé innovant, 13 voix pour, 6 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pas d'ISP, modéré conditionnel, IV, et accès précoce, oui. Je suis désolé. Je vous laisse et je vous rejoins en visio pour QDENGGA tout à l'heure.

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

Index

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

les six, 9

Réciste, 20

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