

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

capmatinib

TABRECTA 200 mg et 50 mg,

comprimé pelliculé

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- Cancer du poumon
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis défavorable au remboursement chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC en deuxième ligne (après une prise en charge en 1ère ligne par chimiothérapie et/ou immunothérapie) est identique à celle des patients avec ou non un saut de l'exon 14 de MET (mutation METex14) avec notamment :

- **une chimiothérapie à base de sels de platine**, pour les patients ayant reçu en 1ère ligne une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab en cas de PD-L1 $\geq$ 50%),
- **une monochimiothérapie comme le docétaxel (quelle que soit l'histologie) ou le pemetrexed (non-épidermoïde uniquement)**, pour les patients ayant précédemment reçu en 1ère ligne une immunothérapie en association à une chimiothérapie ;
- **une immunothérapie** (pembrolizumab en cas de taux de PD-L1 $\geq$ 1 %, nivolumab ou atezolizumab) en l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, pour les patients ayant précédemment reçu en 1ère ligne un doublet de chimiothérapie sans association à une immunothérapie.

En France, en plus de TABRECTA (capmatinib), un autre inhibiteur du MET dispose d'une AMM depuis février 2022, à savoir le TEPMETKO (tepotinib) non examiné à ce jour par la Commission de la Transparence, pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une mutation du METex14 qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. Le crizotinib (XALKORI),

inhibiteur multi kinase non spécifique du MET, fait l'objet d'une prise en charge en accès compassionnel dans ce contexte (hors AMM).

En oncologie thoracique, les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2022¹ préconisent la recherche systématique de la mutation METex14 chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique. Elles préconisent après un premier traitement systémique, le capmatinib ou le tepotinib comme traitements à privilégier en seconde ligne. Le crizotinib est considéré comme une option dans certaines circonstances.

Les recommandations françaises Auvergne Rhône Alpes (AURA) de 2022² invitent à rechercher la mutation METex14 et de manière systématique en seconde ligne et plus, chez les patients atteints d'un CBNPC de stade avancé. Ces recommandations (AURA) précisent que les patients concernés par cette mutation doivent être orientés vers un essai clinique ou vers le capmatinib en seconde ligne, à titre optionnel.

Place de TABRECTA (capmatinib) dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- le faible niveau de preuve de démonstration au regard du caractère purement descriptif des résultats (design de l'étude), avec des résultats d'efficacité principalement issus d'une étude de phase II, non comparative, multi cohortes ;
- les données disponibles de la comparaison indirecte ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce produit par rapport aux alternatives disponibles du fait des biais majeurs relevés lors de son analyse ;
- des données limitées sur la valeur pronostique et prédictive de la mutation METex14 ;
- du profil de tolérance différent des thérapeutiques disponibles, marqué notamment par une proportion d'événements indésirables de grades ≥ 3 de 70%, et des événements indésirables graves chez environ la moitié des patients (53,1%) ;
- de l'interruption prématurée de l'inclusion de l'étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative, versus la chimiothérapie (docétaxel) avec 20 patients seulement randomisés sur les 90 patients prévus (alors qu'un nombre significatif de patients a pu être recruté dans une cohorte d'ATU en France).

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, TABRECTA (capmatinib), n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

² Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2022.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« TABRECTA (capmatinib) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine »
SMR	INSUFFISANT
ASMR	Sans objet.
ISP	TABRECTA (capmatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : – le faible niveau de preuve de démonstration au regard du caractère purement descriptif des résultats (design de l'étude), avec des résultats d'efficacité principalement issus d'une étude de phase II, non comparative, multi cohortes ; – les données disponibles de la comparaison indirecte ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce produit par rapport aux alternatives disponibles du fait des biais majeurs relevés lors de son analyse ; – des données limitées sur la valeur pronostique et prédictive de la mutation METex14 ; – du profil de tolérance différent des thérapeutiques disponibles, marqué notamment par une proportion d'événements indésirables de grades ≥ 3 de 70%, et des événements indésirables graves chez environ la moitié des patients (53,1%) ; – de l'interruption prématurée de l'inclusion de l'étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative, versus la chimiothérapie (docétaxel) avec 20 patients seulement randomisés sur les 90 patients prévus. la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, TABRECTA (capmatinib), n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.
Population cible	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Efficacité	11
7.2 Qualité de vie	15
7.3 Tolérance	15
7.4 Données d'utilisation	18
7.5 Résumé & discussion	18
7.6 Programme d'études	20
8. Place dans la stratégie thérapeutique	20
9. Conclusions de la Commission	22
9.1 Service Médical Rendu	22
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	23
9.3 Population cible	23
10. Informations administratives et réglementaires	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de TABRECTA (capmatinib) 200 mg et 50 mg, comprimé pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : «TABRECTA (capmatinib) est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine».

TABRECTA (capmatinib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée dans cette indication le 20 juin 2022.

Ce produit a été disponible dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'exon 14 de C-MET chez les patients ayant déjà reçu une 1^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie ± immunothérapie, dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATUs) nominatives du 26/06/2019 au 20/09/2021 puis d'une ATU de cohorte du 20/09/2021 au 10/08/2022.

Une autorisation d'accès précoce (AAP) post AMM dans l'indication évaluée lui a été refusée en date du 13 juillet 2022³.

2. Indications

Traitement en monothérapie de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

3. Posologie

Extrait du RCP : « **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par TABRECTA doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des traitements anticancéreux.

Les patients doivent être sélectionnés pour le traitement par TABRECTA® sur la base de la présence d'altérations génétiques conduisant à une mutation de MET ayant entraîné un saut de l'exon 14 dans les échantillons de tissu tumoral ou de plasma, détectée à l'aide d'un test validé. Si aucune altération génétique n'est détectée dans l'échantillon de plasma, le tissu tumoral doit être analysé (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Posologie

La posologie recommandée de TABRECTA est de 400 mg par voie orale deux fois par jour, pendant ou en dehors des repas.

Le traitement doit être poursuivi en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles et aussi longtemps que le patient retire un bénéfice clinique du traitement. [...] »

³ TABRECTA _ HAS. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - Décision n° 2022.0252/DC/SEM du 13 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité TABRECTA \(capmatinib\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/decision/2022.0252/DC/SEM/du-13-juillet-2022-du-college-de-la-Haute-Autorite-de-sante-portant-refus-de-la-demande-d-acces-precoce-de-la-specialite-TABRECTA-(capmatinib)-(has-sante.fr))

4. Besoin médical

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme⁴. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁵ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme⁴. C'est un cancer de mauvais pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 20%⁶ (tous stades confondus).

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15-25 %) et non épidermoïdes (75-85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules.

La mutation induisant un saut de l'exon 14 de MET (mutation METex14) concerne environ 3 à 4% des CBNPC toutes histologies confondues⁷. Les données disponibles sur la valeur pronostique de la mutation de l'exon 14 du gène MET sont limitées⁸.

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. Le choix de ce traitement dépendra notamment des molécules utilisées antérieurement, de l'état général du patient, de l'histologie, de la présence d'anomalies moléculaires (comme la mutation EGFR, réarrangement ALK...) et des traitements antérieurs en cas d'évolution à partir d'un stade localisé.

La prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC en deuxième ligne (après une prise en charge en 1^{ère} ligne par chimiothérapie et/ou immunothérapie) est identique à celle des patients avec ou non un saut de l'exon 14 de MET (mutation METex14) avec :

- **une chimiothérapie à base de sels de platine**, pour les patients ayant reçu en 1^{ère} ligne une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab en cas de PD-L1 $\geq$ 50%) ;
- **une monochimiothérapie comme le docétaxel (quelle que soit l'histologie) ou le pemetrexed (non-épidermoïde uniquement)**, pour les patients ayant précédemment reçu en 1^{ère} ligne une immunothérapie en association à une chimiothérapie ;
- **une immunothérapie** (pembrolizumab en cas de taux de PD-L1 $\geq$ 1 %, nivolumab ou atezolizumab) en l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, pour les patients ayant précédemment reçu en 1^{ère} ligne un doublet de chimiothérapie sans association à une immunothérapie.

En France, en plus de TABRECTA (capmatinib) un autre inhibiteur du MET dispose d'une AMM depuis février 2022, à savoir le TEPMETKO (tepotinib) non examiné à ce jour par la Commission de la Transparence, pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une mutation du METex14 qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. Le crizotinib (XALKORI), inhibiteur multi kinase non spécifique du MET, fait l'objet d'une prise en charge en accès compassionnel (hors AMM).

⁴ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p

⁵ HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

⁶ G. Coureau, M. Mounier, et B. Trétarre et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes. Juillet 2021.

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

⁸ Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, et al. Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res 2016;22:3048–56.

En oncologie thoracique, les recommandations américaines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2022⁹ préconisent la recherche systématique de la mutation METex14 chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique. Elles préconisent après un premier traitement systémique, le capmatinib ou le tepotinib comme traitements à privilégier en seconde ligne. Le crizotinib est considéré comme une option dans certaines circonstances.

Les recommandations françaises Auvergne Rhône Alpes (AURA) de 2022¹⁰ invitent à rechercher la mutation METex14 et de manière systématique en seconde ligne et plus, chez les patients atteints d'un CBNPC de stade avancé. Ces recommandations (AURA) précisent que les patients concernés par cette mutation doivent être orientés vers un essai clinique ou vers le capmatinib en seconde ligne, à titre optionnel.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles présentées ci-dessus. Malgré ces traitements, le pronostic du CBNPC avancé est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 15% et 50% chez les patients éligibles aux thérapies ciblées ou à l'immunothérapie⁸. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

¹⁰ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2022.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de TABRECTA (capmatinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 2^{ème} ligne et plus, après échec d'un traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie, chez les patients adultes dans le traitement du CBNPC avancé induisant un saut de l'exon 14 de MET.

Les traitements actuellement utilisés sont les traitements en 2^{ème} ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique, indépendamment du statut c-MET, et sans donnée spécifique chez les patients avec mutation c-MET à savoir : **l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie.**

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Génériques de cis- platine	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	NA**	-	-	Oui
Génériques de car- boplatine		Carcinome bronchique à petites cellules	NA**	-	-	Oui
GEMZAR et ses gé- nériques gemcitabine Lilly	Non	Traitement des patients atteints d'un cancer bron- chique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.	NA**	-	-	Oui
TAXOTERE et ses génériques docétaxel Sanofi-Aventis	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothé- rapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorel- bine-cisplatine	Oui
TAXOL et ses géné- riques paclitaxel Bristol-Myers Squibb	Non	En association avec le cisplatine, indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	NA**	-	-	Oui

ALIMTA et ses génériques pémétréxed Lilly	Non	En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2ème ligne du CBNPC, non épidermoïde.	Oui
NAVELBINE et ses génériques vinorelbine Pierre Fabre	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (Renouvellement)	Important	ASMR V	Oui
TECENTRIQ (atezolizumab) Roche	Non	Monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	30/05/2018 (Inscription)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	Oui
KEYTRUDA (pembrolizumab) MSD France	Non	CBNPC localement avancé ou métastatique, avec PD-L1 $\geq 1\%$, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	03/03/2021 (réévaluation)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	Oui
OPDIVO (nivolumab) Bristol-Myers Squibb	Non	CBNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	03/02/2016 (Inscription)	Important	ASMR III (modérée) par rapport au docétaxel	OUI
		CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	11/01/2017 (Inscription)	Important (uniquement patients ECOG 0 ou 1)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel	

A noter que le crizotinib (XALKORI), inhibiteur non spécifique du MET, qui fait l'objet d'une prise en charge en accès compassionnel (cadre de prescription compassionnel (CPC), ex-RTU)¹¹ dans la même situation clinique « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie » est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

Le tepotinib (TEPMETKO), inhibiteur spécifique du MET, dispose d'une AMM européenne depuis le 16 février 2022 dans le traitement des « patients atteints d'un CBNPC avancé dont la tumeur présente un saut de l'exon 14 de MET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ». Ce traitement est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, ce traitement n'a pas encore été évalué par la Commission de transparence à la date de ce présent avis.

¹¹ <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/01/03/b412027c49d37d6a6caaf8e20f4917e3.pdf>

Les deux spécialités TEPMETKO (tepotinib) et TABRECTA (capmatinib) ont fait l'objet d'un développement concomitant.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à TABRECTA (capmatinib), dans l'indication faisant l'objet de la demande d'inscription, à savoir le tepotinib avec une AMM centralisée depuis février 2022 mais non évalué par la Commission de la transparence à la date de ce présent avis, le crizotinib disponible en accès compassionnel (CPC), ainsi que la chimiothérapie et l'immunothérapie (cf. tableau ci-dessus).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

➔ AMM aux Etats-Unis

La spécialité TABRECTA (capmatinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante :

« TABRECTA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have a mutation that leads to mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping as detected by an FDA-approved test. »

Le libellé AMM aux Etats-Unis est plus large que celui de l'AMM européenne, dans la mesure où cette dernière restreint l'indication aux patients préalablement traités par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

➔ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s)
Royaume-Uni	En cours	AMM
Allemagne	En cours	AMM
Pays-Bas	En cours	AMM
Belgique	En cours	AMM
Espagne	En cours	AMM
Italie	En cours	AMM

7. Analyse des données disponibles

Cette demande d'inscription est basée sur les données issues de l'étude Geometry Mono-1, de phase II non comparative, réalisée chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ou métastatique, prétraités ou naïfs de traitement, et ayant des mutations METex14 et/ou des amplifications du gène MET.

Une étude de comparaison indirecte a également été fournie par le laboratoire ; elle a comparé les patients traités de l'étude Geometry Mono-1 à une cohorte américaine (FLATIRON).

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude de phase II Geometry Mono-1

Geometry Mono-1 est une étude de phase II non comparative et multicohortes. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du TABRECTA (capmatinib) en termes de taux de réponse globale pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dont la tumeur porte la forme sauvage (wild type) du gène EGFR, sans réarrangement du gène ALK, et ayant une mutation et/ou une amplification de l'exon 14 du gène c-MET.

Les différentes cohortes ont été constituées selon le statut mutationnel (avec ou sans mutation et/ou amplification de MET) et le traitement antérieur reçu des patients (patients prétraités ou naïfs de traitement).

Les cohortes avec des patients naïfs de tout traitement systémique antérieur, avec amplification MET et sans mutation MET (hors périmètre de l'indication revendiquée) ne seront pas décrites.

Seuls les résultats de la cohorte 4 (n= 69) et de la cohorte d'expansion 6 (n=31) ayant inclus des patients correspondants à la population de l'indication revendiquée, soit les patients **prétraités** (après avoir reçu une ou deux lignes de traitement) **et porteurs d'une mutation METex14**, seront présentés ci-après.

A noter que, la cohorte 6 d'expansion (n=31) **introduite par amendement au protocole du 13 février 2018, n'a pas fait l'objet d'hypothèse statistique préspecifiée**. Elle pouvait inclure des patients ne présentant pas de mutation MET et avec une amplification du nombre de copies de MET ≥ 10 , ne correspondant pas à l'AMM revendiquée, ces patients ont été exclus des analyses (n=3 patients).

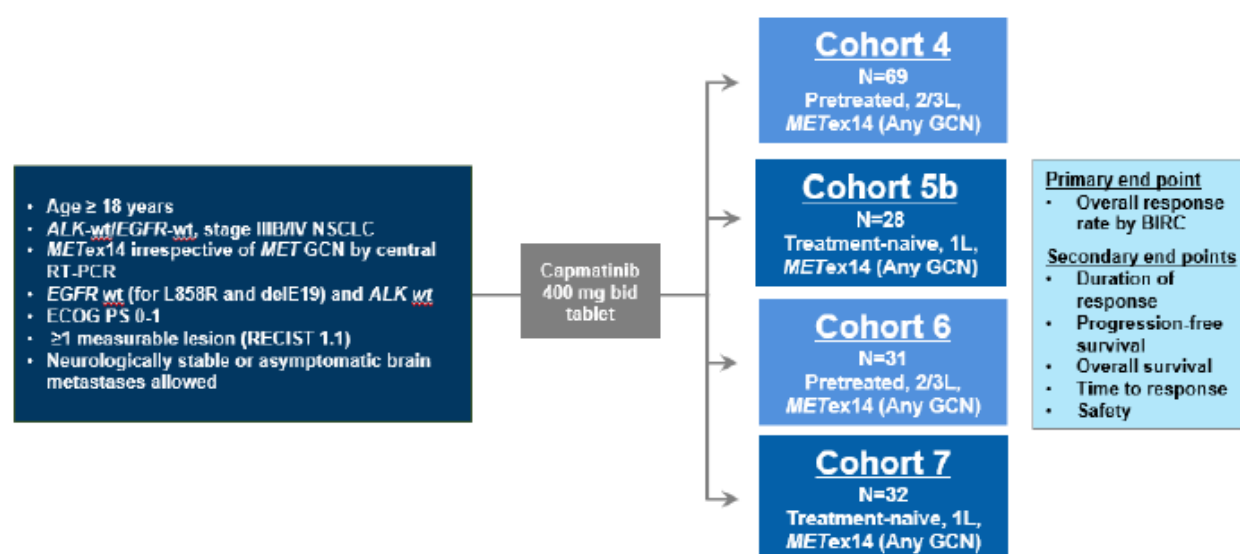


Figure 1 : Schéma de l'étude de phase II Geometry Mono-1

Effectifs et principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 69 patients ont été inclus dans la cohorte 4, prétraités avec une ou deux lignes de traitement antérieur, et une cohorte additionnelle (cohorte 6) a inclus 31 patients prétraités avec une ligne de traitement antérieur. Parmi ces patients, un peu plus de la moitié (56 %) étaient des femmes, et l'âge médian était de 70,0 ans. A l'inclusion, les patients présentaient un score de performance ECOG de 1 (73,0%) ou 0 (26%), 41,0% avaient des antécédents de tabagisme (dont 37,0% des patients étaient d'anciens fumeurs) et 17% avaient des métastases cérébrales. La majorité des patients (78,0%) avait un adénocarcinome, et un stade métastatique (IV) (98%). Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie était de 10,4 mois de la maladie [1,6 ;176,4].

Parmi les patients inclus, 81% avaient reçu une ligne de traitement antérieur, 16% deux lignes de traitements antérieurs et trois patients ont reçu trois lignes de traitement antérieur. Parmi ces patients, 86% ont été précédemment traités par une chimiothérapie à base de sel de platine et 32% avaient reçu un traitement à base d'immunothérapie.

A noter que ces patients avaient une histoire antérieure de la maladie cancéreuse pulmonaire assez longue (plusieurs années).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude de phase II Geometry Mono-1

	Cohorte 4 (N=69)	Cohorte 6 (N=31)	Cohortes 4 et 6 (N=100)
Caractéristiques démographiques			
Sexe, n (%)			
Femme	40 (58,0)	16 (51,6)	56 (56,0)
Homme	29 (42,0)	15 (48,4)	44 (44,0)
Age (années)			
Moyenne	71,0	69,0	70,4
Médiane	71,0	69,0	70,0
Min-max	49,0 – 90,0	49,0 – 81,0	49,0 – 90,0
Catégories d'âges, n (%)			
< 65 ans	14 (20,3)	4 (12,9)	18 (18,0)
≥ 65 ans	55 (79,7)	27 (87,1)	82 (82,0)
Origine ethnique, n (%)			
Asiatique	19 (27,5)	5 (16,1)	24 (24,0)
Africain	0	1 (3,2)	1 (1,0)
Caucasien	49 (71,0)	24 (77,4)	73 (73,0)
Caractéristiques cliniques			
Score de performance ECOG, n (%)			
0	16 (23,2)	10 (32,3)	26 (26,0)
1	52 (75,4)	21 (67,7)	73 (73,0)
≥ 2	1 (1,4)	0	1 (1,0)
Antécédents de tabagisme, n (%)			
N'a jamais fumé	40 (58,0)	19 (61,3)	59 (59,0)
Ancien fumeur	27 (39,1)	10 (32,3)	37 (37,0)

Fumeur	2 (2,9)	2 (6,5)	4 (4,0)
---------------	----------------	----------------	----------------

Tableau 2 : Etude Geometry Mono-1 – Caractéristiques cliniques liées au CBNPC des patients à l'inclusion

	Cohorte 4 (N=69)	Cohorte 6 (N=31)	Cohortes 4 et 6 (N=100)
Caractéristiques cliniques liées au CBNPC			
Histologie, cytologie n (%)			
Adénocarcinome	53 (76,8)	25 (80,6)	78 (78,0)
Carcinome indifférencié	1 (1,4)	0	1 (1,0)
Carcinome épidermoïde	6 (8,7)	4 (12,9)	10 (10,0)
Carcinome adéno-squameux	2 (2,9)	0	2 (2,0)
Carcinome à grandes cellules	1 (1,4)	1 (3,2)	2 (2,0)
Carcinosarcome	1 (1,4)	0	1 (1,0)
Autre	5 (7,2)	1 (3,2)	6 (6,0)
Métastases cérébrales, 1-n (%)			
Présentes	10 (14,5)	7 (22,6)	17 (17,0)
Absentes	59 (85,5)	24 (77,4)	83 (83,0)
Métastases osseuses, 1-n (%)			
Présentes	41 (59,4)	21 (67,7)	62 (62,0)
Absentes	28 (40,6)	10 (32,3)	38 (38,0)
Temps écoulé entre le diagnostic initial et le premier traitement de l'étude, mois			
Moyenne	17,4	10,8	15,4
Médiane	11,1	7,6	10,4
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)			
IIIB	2 (2,9)	0	2 (2,0)
IV	67 (97,1)	31 (100)	98 (98,0)

Résultats :

Les résultats rapportés sont ceux de l'analyse principale de la cohorte 4 (cut-off au 15 avril 2019) et ceux de la cohorte 6 d'expansion (cut-off du 6 janvier 2020) :

- ➔ **Critère de jugement principal** : Le taux de réponse objective déterminé par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1
 - **Cohorte 4 (n=69, prétraités avec une ou deux lignes de traitement)** : le taux de réponse objective évalué par un CRI a été de 40,6% (IC95% [28,9 ; 53,1]) avec uniquement des réponses partielles.
 - **Cohorte 6 (n=31, prétraités avec une ligne de de traitement antérieur)** : le taux de réponse objective évalué par un CRI a été de 44,1% (IC95% [27,2 ; 62,81]) avec uniquement des réponses partielles.

→ Parmi les critères de jugement secondaires (cohortes 4 et 6) :

Les résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires, ont suggéré :

- une durée médiane de réponse de 9,7 mois (IC95% : [5,55 ; 12,98]) dans la cohorte 4 et de 6,93 mois (IC95% : [4,17 ; NA]) dans la cohorte 6,
- une médiane de survie sans progression de 5,42 mois (IC95% : [4,17 ; 6,97]) dans la cohorte 4 et de 6,67 mois (IC95% : [4,17 ; 8,34]) dans la cohorte 6,
- et une médiane de survie globale de 13,57 mois (IC95% : [8,61 ; 21,19]) dans la cohorte 4 et non atteinte (données immatures) dans la cohorte 6.

Analyse de suivi

Les résultats sur le critère de jugement principal de la dernière analyse de suivi (au cut-off du 30 août 2021) rapportés sont cohérents avec ceux de l'analyse principale. Après un suivi médian de 51 mois pour la cohorte 4 et de 30,9 mois pour la cohorte 6, le taux de réponse objective (critère de jugement principal) à cette date, a été respectivement dans la cohorte 4 et 6 de 40,6% avec 1 réponse complète et de 51,6%.

Les résultats des critères de jugement secondaire au cut-off du 30 août 2021 confirment par ailleurs ceux des précédentes analyses.

7.1.2 Données de comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte, réalisée en vue de comparer les caractéristiques et les résultats cliniques des patients atteints d'un CBNPC muté METex14 traités par capmatinib de l'étude de phase II Geometry Mono-1, avec des données « en vie réelle » collectées de façon rétrospective de patients traités par une immunothérapie et/ou chimiothérapie (cohorte de patients issue des bases américaines Flatiron Health / Foundation Medicine Inc (FH/FMI).

Les données de l'étude de phase II monobras Geometry Mono-1 ont été issues initialement des cohortes 4 (prétraités) et 5b (naïfs) des patients traités par capmatinib (en 2ème ligne de traitement et plus et naïfs de traitement) puis (par amendement) ont été ajoutées celles des cohortes d'expansion 6 et 7, regroupées aux précédentes.

Les données individuelles (au 31 décembre 2019) des sujets témoins ont été extraites de la cohorte rétrospective issue des bases américaines Flatiron Health/FoundationMedicine Inc (FH/FMI), regroupant les données de patients dans 280 centres/hôpitaux anticancéreux américains.

Deux sous-cohortes A et B ont été définies, respectivement alignées (A) sur les cohortes 4-6 (prétraités, 2L et +) et (B) les cohortes 5b et 7 (naïfs). Cette distinction prétraités/naïfs est également effectuée pour les patients avec mutation ME- Tex14 et non (WT).

Une méthode de pondération des malades du groupe contrôle selon un score de propension a été utilisée ; elle permet d'estimer l'effet du capmatinib chez les sujets l'ayant reçu. Le modèle du score de propension a ainsi estimé les probabilités d'avoir été inclus dans l'essai Geometry Mono-1 par rapport à la cohorte du monde réel, conditionnellement aux covariables suivantes :

- Âge à la date d'index,
- Sexe,
- Statut ECOG de base (environ 13 % des patients ayant reçu un traitement et 33 % des patients naïfs de traitement avaient un ECOG manquant),
- Histologie,
- Antécédents de tabagisme,

- Présence de métastases cérébrales à la date d'index,
- Nombre de lignes avant la date d'index.

Sur l'ensemble des cohortes 4 et 6, après pondération, la médiane de survie globale (SG) des patients contrôles était de 13,2 mois (IC 95% : [5,0 ; NE]) et celle des patients des cohortes 4 et 6 était de 14,9 mois (IC 95% : [11,6 ; 23,8]) (P=0,14). La médiane de survie sans progression (SSP) était respectivement de 4,5 mois (IC 95% : [2,0 ; 7,0]) et de 6,60 mois (IC 95% : [4,7 ; 8,2]) (p=0,35).

La portée de ces résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- une des principales limites de cette analyse réside dans le choix d'une base de données rétrospective comme groupe contrôle. En dehors des problèmes de qualité (notamment d'erreurs dans les données et de données manquantes), cela pose également la question d'un possible biais de sélection des malades dits « de vie réelle », ainsi que des risques de biais de mesure, d'immortalité, et d'attrition plus élevés que dans le cadre d'une étude prospective.
- l'impossibilité d'écarter un biais de confusion et que d'autres covariables que celles prises en considération dans cette analyse ne soient susceptibles de modifier substantiellement l'effet des traitements.
- la taille très faible des effectifs de l'essai (notamment, 28 malades dans la cohorte 5b) et de la vraie vie (23 malades sur le dossier d'après la base Flatiron) qui peut être considérée comme une limite,
- la qualité du score a été établie sur la base des différences moyennes standardisées (SMD). Une valeur SMD < 0,25 pour toutes les covariables a cependant été considérée comme équilibrée ce qui constitue une valeur seuil très élevée, un seuil de 0,10 étant maintenant recommandé (Austin 2009),
- le protocole ne permettait pas d'assurer un suivi des patients (risque de biais d'attrition) et les définitions des critères de jugement et les méthodes de mesures différaient entre les groupes, ce qui peut induire un risque de biais de mesure,
- la violation des hypothèses sous-jacentes à l'utilisation de ces méthodes pour assurer la validité des estimations obtenues (notamment, non support commun et différences résiduelles entre groupes après pondération, illustrée par l'inflation de la taille de la pseudo-population de 23 à 105,8, avec un risque d'erreur de type I augmenté).

Au total, cette comparaison indirecte présente de nombreux biais méthodologiques qui en limitent l'interprétation des résultats.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée en utilisant les questionnaires QLQ-C30 et QLQ-C13, ainsi que l'EQ-5D-5L. Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles sur la qualité de vie issues d'analyses exploratoires sur un nombre limité de patients ne permettent aucune conclusion formelle sur les résultats de l'évaluation de la qualité de vie.

7.3 Tolérance

7.3.1 Etude de phase II Geometry Mono-1

Les données de tolérance présentées sont celles à la date de l'analyse du 30 août 2021, concernant les 373 patients inclus dans l'étude Geometry Mono-1. Parmi ces patients, 367 patients (98,4%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI) pendant l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 20\%$) ont été : les œdèmes périphériques (54,4%), les nausées (45,6%), les vomissements (28,4%) l'augmentation de la créatinine (27,1%), la dyspnée (24,9%), la fatigue (23,1%) et la perte d'appétit (21,4%).

Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 65 patients (17,4%). Les EI les plus fréquemment observés chez $\geq 1\%$ des patients ont été : des œdèmes périphériques (2,1%), une pneumonie (1,6%) et une fatigue (1,3%).

Concernant les EI de grade 3-4, ils sont survenus chez 70,2% des patients inclus dans l'étude. Les plus fréquemment observés (fréquence $\geq 5\%$) ont été : des œdèmes périphériques (9,9%), une dyspnée, une augmentation des alanine aminotransférases (chacun observé chez 7,0% des patients) et une augmentation de la lipasémie (6,7%).

Les EI graves (EIG) ont été observés chez 53,1% des patients de l'étude Geometry Mono-1. Les EIG observés chez $\geq 2\%$ des patients inclus dans l'étude ont été les suivants : une dyspnée (6,7%), une pneumonie (5,9%), un épanchement pleural (4,3%), une altération de l'état de santé (2,9%) et des vomissements (2,4%).

Au total, 14 décès ont été attribués à une autre cause que celle de la progression de la maladie et quatre patients sont décédés suite à un événement indésirable considéré comme susceptible d'être lié au traitement. Ces effets indésirables ont été : un arrêt cardiaque (n=1 cas), une hépatite (n=1 cas), une pneumonie (n=1 cas) et une pneumopathie organisée (n=1).

7.3.2 Données issues des ATU de cohorte (ATUc)

Au cours de la période du 20 septembre 2021 au 19 janvier 2022, un total de 83 événements indésirables (EI) survenus chez 35 patients ont été rapportés dont 34 EI ont été considérés comme graves et 21 EI ont conduit à un arrêt du traitement. L'œdème périphérique a été l'EI le plus fréquemment rapporté (31,3%).

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TABRECTA (capmatinib) (version 1.3 du 25 mars 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hépatotoxicité – Maladie pulmonaire interstitielle/pneumonie – Pancréatite
Risques importants potentiels	– Troubles rénaux – Photosensibilité – Toxicité du SNC
Informations manquantes	– Pas d'informations manquantes

7.3.4 Données issues du RCP

Extrait du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) **4.4 mises en garde et précautions d'emploi** :

« *Evaluation du statut des altérations conduisant à un saut de l'exon 14 de MET*

Lors de la détection de la présence d'altérations conduisant au saut de l'exon 14 de MET à partir d'échantillons de tissus ou de plasma, il est important de choisir un test valide et robuste pour éviter les résultats faux négatifs ou faux positifs. Concernant, les caractéristiques des tests utilisés dans les essais cliniques, voir rubrique 5.1.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie

Des cas de PID/pneumopathie, dont certains d'évolution fatale, sont survenus chez les patients traités par Tabrecta (voir rubrique 4.8). La recherche d'une PID/Pneumopathie doit être effectuée immédiatement chez tout patient qui présente une apparition ou une aggravation des symptômes respiratoires (p. ex. : dyspnée, toux, fièvre). Tabrecta doit être immédiatement suspendu chez les patients qui présentent une suspicion de PID/pneumopathie et définitivement arrêté si aucune autre cause potentielle de la PID/pneumopathie n'est identifiée (voir rubrique 4.2).

Effets hépatiques

Des cas d'élévation des transaminases sont survenus chez les patients traités par Tabrecta (voir rubrique 4.8). Un bilan de la fonction hépatique (y compris des ALAT, des ASAT et de la bilirubine totale) doit être réalisé avant le début du traitement, toutes les 2 semaines au cours des 3 premiers mois de traitement, puis une fois par mois ou si cliniquement indiqué. Chez les patients qui présentent des élévations des transaminases ou de la bilirubine, des bilans plus fréquents doivent être effectués. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, il convient de suspendre temporairement, de réduire la dose ou d'arrêter définitivement Tabrecta (voir rubrique 4.2).

Élévations des enzymes pancréatiques

Des cas d'élévation des taux d'amylase et de lipase sont survenus chez les patients traités par Tabrecta (voir rubrique 4.8). Les taux d'amylase et de lipase doivent être contrôlés au début du traitement, puis régulièrement pendant le traitement par Tabrecta. En fonction de la sévérité de l'effet indésirable, Tabrecta doit être temporairement suspendu, la dose doit être réduite ou définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryo-fœtale

Sur la base des résultats issus des études menées sur les animaux et compte tenu de son mécanisme d'action, Tabrecta peut causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à une femme enceinte, en raison de sa fœtotoxicité et de sa tératogénicité (voir rubrique 4.6). Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus si Tabrecta est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse pendant le traitement par Tabrecta. Les femmes en âge de procréer sexuellement actives doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après la dernière dose. Avant de débuter le traitement par Tabrecta, il convient de vérifier si les femmes en âge de procréer sont enceintes ou non.

Les patients de sexe masculin ayant des partenaires sexuelles enceintes, potentiellement enceintes ou qui pourraient débiter une grossesse doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par Tabrecta et au moins 7 jours après la dernière dose.

Risque de photosensibilité

Sur la base des résultats issus des études menées sur les animaux, il existe un risque potentiel de réactions de photosensibilité associé à Tabrecta (voir rubrique 5.3). Dans l'étude GEOMETRY mono-1, il était recommandé aux patients de limiter l'exposition directe aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement par Tabrecta et d'adopter les mesures de protection suivantes : utilisation d'écran solaire sur les parties du corps exposées, port de vêtements de protection et de lunettes de soleil. Ces mesures doivent être maintenues pendant au moins 7 jours après la dernière dose. [...]. »

7.4 Données d'utilisation

7.4.1 Données de l'étude observationnelle rétrospective CapmATU

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude rétrospective observationnelle française multicentrique (71 centres) réalisée chez les patients dont le traitement par capmatinib a été initié dans le cadre d'une ATU entre juin 2019 et août 2021, dans l'indication suivante : « Traitement des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de l'exon 14 de C-MET chez les patients ayant déjà reçu une 1ère ligne de traitement par chimiothérapie ± immunothérapie ».

Parmi les 209 patients sélectionnés dans 71 centres, 180 patients ont été identifiés dont 20 patients ont été exclus de l'analyse d'efficacité. Au total, seulement 146/209 patients (70%) étaient atteints d'un CBNPC avec une mutation METex14 et sont décrits ci-après :

Parmi les patients présentant une mutation METex14 (n=146), 82 patients (56,2%) étaient des femmes et l'âge médian était de 74,9 ans. Le score de performance (PS) a été de 0 (16,2%), 1 (50,5%), 2 (25,2%), 3 (5,4%), et 4 (2,7%). Il s'agissait essentiellement de patients (56,6%) qui n'avaient pas d'antécédents de tabagisme et parmi lesquels une minorité (2,1%) étaient des patients fumeurs. La majorité des patients (84,2%) présentait un adénocarcinome et un CBNPC de stade métastatique (IV) à l'initiation du capmatinib (80,5%). Les localisations métastatiques les plus fréquentes ont été pulmonaires (plus de 50%) et osseuses (52,7%). A noter que des métastases cérébrales étaient présentes chez 47 patients (32,4%).

Les 146 patients ont été traités par un nombre de lignes antérieures reçues qui a été de 1 ligne (n=56, 38,4%) ou de 2 lignes et plus (n=67=45,9%) et 15,8% ont été naïfs de traitement antérieur (hors AMM).

Les patients avaient reçu antérieurement pour plus de la moitié des patients : du carboplatine (64,2%), du pemetrexed (58,3%) et du pembrolizumab (50%).

Les résultats suivants sont présentés à titre informatif et sont purement descriptifs et parcellaires :

- temps jusqu'à échec du traitement (critère principal) : 5,1 [4,2-6] mois
- médiane de survie globale : 10,4 [8.3-13.2] mois
- médiane de survie sans progression médiane : 4,8 [4-6] mois

7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TABRECTA (capmatinib) dans l'indication en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine repose essentiellement sur une étude de phase II non comparative (Geometry Mono-1).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude non comparative de phase II (Geometry Mono-1) chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, avec une mutation METex14 et après une ou deux lignes de traitement systémique antérieurs (patients en 2ème ou 3ème ligne de traitement) rapporte un taux de réponse globale observé d'environ 40% dans la cohorte 4 (et d'environ 50% dans la cohorte d'expansion 6 avec des patients uniquement traités en 2ème ligne).

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles sur la qualité de vie ont un caractère purement exploratoire.

Le laboratoire a fourni une étude observationnelle rétrospective (CapmATU), issue des données d'ATU. Cependant, compte tenu de la faible valeur démonstrative de cette étude observationnelle ouverte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur l'efficacité et la tolérance du produit.

Une comparaison indirecte a été réalisée mais elle comporte de nombreux biais méthodologiques en limitant l'interprétation et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

→ Tolérance

Les données de tolérance sont issues de l'étude Geometry Mono-1 chez 373 patients à la date du cut-off de l'étude du 30 août 2021.

Ces patients ont rapporté une proportion d'EI grade 3-4 de 70,2% des patients inclus dans l'étude. Les plus fréquemment observés (fréquence $\geq 5\%$) ont été : les œdèmes périphériques (9,9%), la dyspnée, l'augmentation des alanine aminotransférases (chacun observé chez 7,0% des patients) et l'augmentation de la lipasémie (6,7%). Les EI graves (EIG) ont été observés chez 53,1% des patients dont 4 (1,1%) ont conduit à un décès considéré comme susceptible d'être lié au traitement. Les EI conduisant à l'arrêt du traitement ont été observés chez 17,4% des patients de l'étude Geometry Mono-1.

Les événements d'intérêt particulier rapportés le plus fréquemment ($\geq 10\%$) ont été : l'hépatotoxicité (31,9%), l'insuffisance rénale (28,4%), la toxicité du système nerveux central (18,8%), et la pancréatite (14,2%).

→ Discussion

Il s'agit d'un produit ciblant spécifiquement la mutation METex14 (tout comme le tepotinib) pour lequel : aucune donnée de comparaison directe n'est disponible. Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte dont les limites méthodologiques ne permettent pas de tirer de conclusion formelle sur l'apport de TABRECTA (capmatinib) vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents.

Au total, les résultats sont principalement issus d'une étude de phase II non comparative (Geometry Mono-1) dont le critère de jugement principal était le taux de réponse globale observé. Ce dernier a été d'environ 40%, constitué exclusivement de réponses partielles dans la cohorte 4 (et d'environ 50% dans la cohorte d'expansion 6) chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, avec une mutation METex14 et après une ou deux lignes de traitement systémique antérieures (patients en 2ème ou 3ème ligne de traitement).

Cependant il convient de souligner les points suivants :

- le taux de réponse globale, critère de jugement principal de l'étude de phase II Geometry Mono-1, dont le pouvoir de prédiction de la survie globale n'est pas assuré, variant de 40 à 50% selon les cohortes,
- le niveau de preuve faible de la démonstration au regard du caractère purement descriptif des résultats (schéma de l'étude), sur un petit nombre de patients ;
- l'absence de données comparatives robustes permettant de tirer des conclusions sur l'apport et la place du capmatinib par rapport aux thérapies disponibles notamment la chimiothérapie. A ce jour les résultats d'efficacité, issus d'une étude de phase II non comparative, ne permettent qu'une estimation de l'effet absolu de TABRECTA (capmatinib).
- les données limitées sur la valeur pronostique et prédictive de la mutation METex14 ;
- un profil de tolérance différent des thérapies disponibles, avec un faible recul, et marqué par une proportion d'événements indésirables de 70% et des événements indésirables graves notés chez environ la moitié des patients (53,1%).

A noter que l'AMM a été octroyée sans conditionnalité. L'obtention des résultats finaux de l'étude de phase II (Geometry Mono-1) et les données issues de l'étude de phase III (GEOMETRY III) ont été recommandés par l'EMA. **Depuis la décision d'octroi de l'AMM, l'étude de phase III (GEOMETRY III) a fait l'objet d'un amendement ayant interrompu l'inclusion des patients dans cette étude (cf. 7.6 programmes d'étude).**

La comparaison indirecte réalisée présente de nombreuses limites ce qui rend les résultats difficilement interprétables et ne permet pas de tirer de conclusion quant à la place du capmatinib dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles reposant principalement sur une étude de phase II, non comparative, et en l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TABRECTA (capmatinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, TABRECTA (capmatinib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Geometry III	Phase III, internationale, multicentrique, contrôlée, en ouvert, capmatinib versus docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC muté METex14 ayant progressé après une ou plusieurs lignes de traitement systémique antérieures.	Arrêt de l'inclusion prématuré Une analyse est prévue dont la date n'est pas déterminée

Selon les informations fournies par le laboratoire, l'étude de phase III, multicentrique, contrôlée, en ouvert, comparant le capmatinib au docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC muté METex14 ayant progressé après une ou plusieurs lignes de traitement systémique antérieures a été initiée en novembre 2020 (premier patient randomisé le 27/11/2020) et prévoyait de recruter 90 patients (60 dans le bras capmatinib et 30 dans le bras docétaxel) sur une période de 26 mois.

A la date du 7 septembre 2022, seuls 22 patients avaient été randomisés.

En raison de difficultés de recrutement rencontrées pour cette étude, une décision d'arrêt des inclusions a été prise par le laboratoire et un amendement a été soumis en ce sens le 9 septembre 2022 aux autorités réglementaires françaises (ANSM et CPP).

Cette décision d'arrêt n'est pas imputable à un signal lié à la tolérance du médicament.

La continuité de traitement est maintenue pour tous les patients toujours en cours de traitement au sein de cette étude. Une analyse des données des patients ayant été inclus depuis le début de l'essai sera réalisée, la date de cette analyse n'est pas établie. Aucune modification du RCP n'est attendue au titre de cet amendement, l'AMM de Tabrecta n'étant pas conditionnelle.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas (avant la mise à disposition de TABRECTA (capmatinib)) de traitement spécifique ciblant cette mutation. La prise en charge thérapeutique actuelle du CBNPC en deuxième ligne (après une prise en charge en 1ère ligne par chimiothérapie et/ou immunothérapie) est identique, que les patients présentent ou non un saut de l'exon 14 de MET (mutation METex14) avec :

- **une chimiothérapie à base de sels de platine**, pour les patients ayant reçu en 1^{ère} ligne une immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab en cas de PD-L1 $\geq$ 50%) ;
- **une monochimiothérapie comme le docétaxel (quelle que soit l'histologie) ou le pemetrexed (non-épidermoïde uniquement)**, pour les patients ayant précédemment reçu en 1^{ère} ligne une immunothérapie en association à une chimiothérapie ;
- **une immunothérapie** (pembrolizumab en cas de taux de PD-L1 $\geq$ 1 %, nivolumab ou atezolizumab) en l'absence de contre-indication à l'immunothérapie, pour les patients ayant précédemment reçu en 1^{ère} ligne un doublet de chimiothérapie sans association à une immunothérapie.

En France, en plus de TABRECTA (capmatinib) un autre inhibiteur du MET dispose d'une AMM depuis février 2022, à savoir le TEPMETKO (tepotinib) non examiné à ce jour par la Commission de la Transparence, pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une mutation du METex14 qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. Le crizotinib (XALKORI), inhibiteur multi kinase non spécifique du MET, fait l'objet d'une prise en charge en accès compassionnel (hors AMM).

En oncologie thoracique, les recommandations américaines National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2022¹² préconisent la recherche systématique de la mutation METex14 chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique. Elles préconisent après un premier traitement systémique, le capmatinib ou le tepotinib comme traitements à privilégier en seconde ligne. Le crizotinib est considéré comme une option dans certaines circonstances.

Les recommandations françaises Auvergne Rhône Alpes (AURA) de 2022¹³ invitent à rechercher la mutation METex14 de façon optionnelle en 1^{ère} ligne, et de manière systématique en seconde ligne et plus, chez les patients atteints d'un CBNPC de stade avancé. Ces recommandations (AURA) précisent que les patients concernés par cette mutation peuvent être orientés vers un essai clinique ou vers le capmatinib (accès compassionnel) en seconde ligne, à titre optionnel.

Place de TABRECTA (capmatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte :

- le faible niveau de preuve de démonstration au regard du caractère purement descriptif des résultats (schéma de l'étude), avec des résultats d'efficacité principalement issus d'une étude de phase II, non comparative, multi cohortes ;
- les données disponibles de la comparaison indirecte ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de ce produit par rapport aux alternatives disponibles du fait des biais majeurs relevés lors de son analyse ;
- des données limitées sur la valeur pronostique et prédictive de la mutation METex14 ;
- du profil de tolérance différent des thérapeutiques disponibles, marqué notamment par une proportion d'événements indésirables de grade $\geq$ 3 de 70%, et des événements indésirables graves chez environ la moitié des patients (53,1%) ;
- de l'interruption prématurée de l'inclusion de l'étude de phase III, multicentrique, randomisée, comparative, versus la chimiothérapie (docétaxel) avec 20 patients seulement randomisés sur les 90 patients prévus (alors qu'un nombre significatif de patients a pu être recruté dans une cohorte d'ATU en France).

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, TABRECTA (capmatinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des patients adultes atteints d'un

¹² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

¹³ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2022.

cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

9.1 Service Médical Rendu

- Le cancer du poumon non à petites cellules avancé avec mutation METex14 est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité TABRECTA (capmatinib) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de TABRECTA (capmatinib) est mal établi considérant (cf. Rubrique 07.6 Résumé et Discussion) :
 - le faible niveau de preuve de la démonstration avec des données cliniques limitées, issues de différentes cohortes (cohorte 4 (n=69) et cohorte additionnelle non prévue initialement au protocole (cohorte 6, n=31)) dans une étude de phase II non comparative, qui ne permettent que de conclure sur la quantité d'effet absolu de cette spécialité,
 - l'absence de comparaison robuste par rapport à la prise en charge actuelle,
 - les données limitées concernant la valeur pronostique de la mutation,
 - la toxicité significative notée avec un recul limité dans le temps pour le suivi des patients de l'étude de phase non comparative et malgré la gravité des situations cliniques concernées.
- Il existe des comparateurs cliniquement pertinents (cf. paragraphe Comparateurs cliniquement pertinents de cet avis).
- En l'état actuel du dossier, compte tenu du faible niveau de preuve des données, la Commission de la transparence considère que TABRECTA (capmatinib) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de la faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en l'absence d'un impact supplémentaire démontré en termes de morbi-mortalité (sur la survie sans progression et la survie globale) et en qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours des soins avec la nécessité d'implémenter en routine clinique un (ou plusieurs) test(s) diagnostique(s) avec une stratégie de recherche des fusions de la mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14),

TABRECTA (capmatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TABRECTA (capmatinib) est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM (patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une mutation qui entraîne le saut de l'exon 14 au niveau du gène du facteur de transition mésenchymato-épithéliale (METex14), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine).

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

9.3 Population cible

Sans objet.

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23 septembre 2022. Date d'examen : 7 décembre 2022. Date d'audition du laboratoire : 18 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association De l'Air !)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TABRECTA 200 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 120 comprimés (CIP : 34009 302 533 4 2) TABRECTA 150 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 120 comprimés (CIP : 34009 302 533 3 5)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 20/06/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative à partir du 28 juin 2019 ATU de cohorte à partir du 17/06/2021 en monothérapie dans le « Traitement des patients adultes présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET, ayant déjà reçu au moins une première ligne de traitement par chimiothérapie ± immunothérapie ». Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L01EX17 Capmatinib

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire