



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 2020

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. XALKORI 200 - 250 mg — Réévaluation SMR et ASMR

M. LE PRÉSIDENT.- Les chefs de projet sont [REDACTED] et [REDACTED].

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, M. Lengliné ne peut pas participer aux débats et au vote.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il s'agit de la réévaluation, à la demande de la Commission de la spécialité XALKORI, à base de crizotinib, dans son extension d'indication obtenue en août 2016, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancées ROS1 positif.

La Commission a évalué ce médicament en juillet 2017 et a estimé que le SMR de XALKORI dans cette indication était faible en première ligne et modéré en deuxième ligne et plus et n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique, compte tenu des données limitées, avec un niveau de démonstration non optimal, de l'absence de comparaison à la chimiothérapie habituellement utilisée dans ce contexte et de l'absence de données solides sur la valeur pronostic de la positivité du ROS1.

La Commission a conditionné cet avis favorable à la réalisation d'une étude comparative versus chimiothérapie dans un délai maximum de deux ans, et a souhaité réévaluer XALKORI dans cette indication dans un délai de deux ans, ou la présente réévaluation.

Sur la stratégie thérapeutique, je laisserai les experts, mais avant l'arrivée du crizotinib, la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules avancées, en présence d'une mutation ROS1, repose sur la chimiothérapie qui associe un sel de platine et taxane, pemetrexed, vinorelbine, avec ajout du bévacizumab pour les cancers non épidermoïdes.

Concernant les données à l'appui déposées par le laboratoire, il n'y a pas eu d'étude comparative comme demandé. Le laboratoire a déposé une actualisation des résultats de l'étude pivot de phase 1 menée chez 53 patients. Après un suivi médian de 62,6 mois, les résultats étaient cohérents avec ceux analysés par la Commission en 2017. Le taux de réponse objectif était de 70%, la médiane de survie sans progression de 19,3 mois et celle de survie globale de 51,4 mois.

Le laboratoire a déposé les résultats de deux études de phase 2 non comparatives, une étude asiatique ou une étude européenne. Elles sont analysées conjointement du fait de leur méthodologie similaire. Le critère de jugement principal était le taux de réponses objectives évalué par l'investigateur dans l'étude européenne, et un comité de revue indépendante dans l'étude asiatique. Les résultats sont concordants avec ce qui a déjà été rapporté dans l'étude de phase 1, c'est-à-dire un taux de réponses objectives entre 70 et 72 %, une médiane de survie sans progression de 16 mois dans l'étude asiatique et de 20 mois dans l'étude européenne et une médiane de survie globale qui n'était atteinte que dans l'étude asiatique, de 32,5 mois.

Pour pallier à l'absence de comparaison directe par rapport à la chimiothérapie, comme demandé par la Commission, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de cohorte

comparative, qui a été menée à partir de la plateforme ESME poumon d'Unicancer. L'objectif principal était de comparer la survie globale entre les patients traités par crizotinib, à un moment donné dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire en première, deuxième, troisième ligne, par rapport à des patients qui n'avaient pas du tout reçu de crizotinib.

Dans le document préparatoire, les caractéristiques des patients sont décrites, mais les résultats d'efficacité n'ont pas été décrits, compte tenu des limites méthodologiques de cette étude.

Sur la tolérance, nous notons parmi les événements indésirables les plus fréquents les troubles de la vision, des troubles gastro-intestinaux, des œdèmes et une hépatotoxicité. Nous notons aussi une augmentation des transaminases, des neutropénies et des pneumopathies qui ont entraîné des événements indésirables graves ou des événements indésirables ayant entraîné eux-mêmes un arrêt du traitement. Voilà pour les données déposées.

Avant de donner la parole aux experts de la pathologie, M. Dufour et M. Kouzan, nous avons sollicité M. Vanier sur l'étude de cohorte comparative ESME.

M. le Dr KOUZAN.- De quoi s'agit-il ? Il s'agit de cancers du poumon qui ont une addiction oncogénique conférée par une fusion. Ce n'est pas une mutation, mais un réarrangement chromosomique. Ces fusions, il y a 10 ans, on ne les connaissait pas. Nous avons commencé par l'EGFR, qui était la fusion la plus fréquente. Puis est arrivée la disponibilité des plateformes moléculaires. Maintenant, cela fait partie de la routine clinique, en France, en tout cas, de faire une étude du profil moléculaire de tous les cancers du poumon.

Tout cela pour dire que la fusion ROS1, c'est une fusion dont l'état d'avancement thérapeutique est un peu comparable à ce qu'était l'EGFR il y a cinq à 10 ans. Nous allons parler d'un traitement, le crizotinib, qui est, toutes proportions gardées, l'équivalent de l'erlotinib que nous avons vu ce matin pour l'EGFR comme comparateur, et ici, c'est crizotinib versus chimiothérapie.

Une des problématiques du ROS1, comme les NTRK ou d'autres mutations, c'est que c'est une mutation relativement rare et qu'il y a un télescopage entre la disponibilité des molécules et l'inertie due à la rareté de la pathologie pour accumuler les données dans des essais bien faits.

Le médicament a eu une ASMR V en 2017. C'était conditionné à ce qu'il y ait une comparaison avec une chimiothérapie. Le problème, c'est que cette comparaison, l'industriel a honnêtement essayé de la faire, mais tous les spécialistes approchés en France leur ont dit que c'était trop tard. C'est un traitement ciblé. Si nous mettons une chimiothérapie comme comparaison, ce sera vécu comme une perte de chances.

Il n'y a donc pas de données de comparaison, pas d'étude telle que demandée par la Commission de la Transparence il y a trois ou quatre ans.

À la place, il y a une étude de cohorte qui n'est pas inintéressante en termes méthodologiques. C'est surtout développé dans les centres anticancéreux, plutôt que dans les hôpitaux universitaires ou généraux. Ce sont des cohortes où ils ont inclus à peu près 18 000 patients.

Ce n'est pas rien. Les sources sont anonymisées. Il y a les comptes rendus d'hospitalisation, de RCP, il y a les données de traitement des pharmacies hospitalières, les données de codage et facturation avec les procédures diagnostiques. Ce n'est pas inintéressant, comme méthodologie, mais c'est que de la cohorte.

Sur une cohorte entre 2015 et 2017, sur 17 000 patients avec un cancer bronchique, 115 ont été identifiés comme ROS positifs, 63 qui ont eu du crizotinib, 37 par chimiothérapie exclusive. Après, on vous donne une PFS, une médiane de survie, qui est plus longue sous crizotinib que sous chimiothérapie. 45 mois versus 20 mois. Cela vaut ce que cela vaut. Ce n'est pas du tout une comparaison prospective.

Quand nous regardons des « analyses » de sous-groupes, la survie des patients semble indépendante du timing d'introduction du crizotinib. Nous le savons en oncologie de traitement ciblé. Nous pouvons commencer par la chimiothérapie et continuer par le traitement ciblé. Il n'y a pas un épuisement des faits et nous avons le même bénéfice, que l'on mette le traitement ciblé en première ou en deuxième ligne.

Hormis cela, il y a une mise à jour de l'étude de phase 1, avec une médiane de suivi de 62 mois, c'était N=53. La médiane de survie globale est de 51 mois. La probabilité de survie à 48 mois est de 51 %. Ce sont des données, certes, non comparatives, mais qui disent que, par rapport au pronostic spontané du cancer du poumon étendu ou métastatique qui est de 12 à 18 mois, avoir la moitié de survivants à 48 mois, quatre ans, c'est significatif.

Ils ont ajouté une étude de phase 2 asiatique, avec 127 patients. Le crizotinib a une mauvaise diffusion dans le système nerveux central. La PFS est moindre en cas de métastase cérébrale, comparé à ceux qui n'ont pas de métastase cérébrale. C'est 10 mois versus 18 mois. Il y a aussi une étude prospective ouverte en Allemagne, Suisse et Espagne, avec un taux de réponses de 73 %.

Nous retrouvons ce qui se passe dans le cancer du poumon quand il y a une addiction oncogénique et un traitement qui se fixe sur la tyrosine kinase adéquate.

Le médicament est bien toléré, il n'y a pas de nouveau signal. Une toxicité cardiaque est plus fréquente, mais réelle. C'est à prendre en compte en préventif. On demande toujours l'avis du cardiologue.

La place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique est déjà actée. Nous disons que le crizotinib est en première ligne pour les cancers du poumon qui ont une fusion ROS1.

En résumé, nous n'avons pas de comparaison avec la chimiothérapie. Les données qui sont de médiocre qualité qui sont avancées montrent néanmoins que c'est un traitement ciblé, qui a l'efficacité du traitement ciblé dans cette pathologie.

Personnellement, et c'est en contradiction avec ce matin, mais cela n'a rien à voir, je suis partisan d'un SMR important, puisque c'est le traitement de première ligne pour les cancers du poumon mutés ROS1. Avec métastase cérébrale, des médicaments de deuxième génération, comme le lorlatinib, ont plus la place que le crizotinib.

M. le P^r DUFOUR.- Je n'ai pas fait de rapport. Je n'étais pas au courant qu'il fallait que j'en fasse un. J'ai repris le dossier. Nous avons donné un avis dans lequel nous demandions une étude comparative qui n'a pas été faite. Le dossier présenté est d'une pauvreté affligeante.

Ceci dit, puisqu'il y a une actualisation de l'étude initiale, le médicament est efficace. Le taux de réponse est important. Cela ne suffit pas, mais la durée de réponse et la survie sont également importantes.

Il faut garder le produit. Il est donné en première ligne dans cette situation. D'un autre côté, je regrette qu'il n'y ait pas au moins une étude avec un appariement fait sur une série historique, faisable par le laboratoire. Cela nécessite de retourner sur les blocs pour refaire les études, mais on demande une étude. Il faudrait qu'on l'ait, on ne l'a pas, et on nous dit qu'on ne l'aura jamais, ce que je comprends.

Je trouve que le laboratoire est léger dans son argumentation par rapport à la Commission de la Transparence. Il faut mettre un signal. Je ne mettrais pas un SMR suffisant, puisque le produit a une efficacité, mais je ne mettrais pas un SMR important.

M. le D^r VANIER.- On m'a sollicité pour voir ce que l'on pouvait dire de l'étude ESME. Conceptuellement, l'étude m'a gêné vis-à-vis de plusieurs choses. Je me pose la question de savoir si l'échantillon à partir duquel a été réalisée la comparaison est représentatif des patients. De manière générale, Unicancer indique que dans l'ensemble de sa cohorte, chez les patients au stade métastatique ou localement avancé, une recherche du réarrangement ROS1 a été faite dans 32 % des cas. Cet échantillon est-il représentatif des patients mutés ROS1? N'ont-ils pas été sélectionnés de façon particulière, puisque la recherche du réarrangement n'a pas dû être faite au hasard ? C'est un problème. Cela me pose souci.

Sur le reste, c'est une description d'une cohorte au cours du temps entre 60 patients, d'un côté, et 37 de l'autre. Unicancer justifie de ne pas faire de tests statistiques, de comparaisons des deux courbes de survie, sous prétexte que l'on ne saurait pas à quoi attribuer causalement la différence, ce qui est vrai, vu qu'il n'y a pas de contrôle. S'il y a de la différence, nous ne savons pas à quoi elle serait due. En ne faisant même pas les tests statistiques, nous ne savons même pas si elle existe en vrai dans la population ou si c'est un hasard de l'échantillon. Nous ne pouvons pas savoir si la différence existe réellement, au moins dans la population. Après la question de savoir à quoi l'attribuer, c'est autre chose.

Enfin, le caractère qui m'a un peu gêné, c'est l'argumentaire du laboratoire qui dit qu'il n'a pas pu faire d'étude comparative. C'est le serpent qui se mord la queue, car au final, le bras chimiothérapie dans la cohorte de patients actuellement traités est plus faible que le bras crizotinib. Il n'y a que 37 par chimiothérapie. L'estimation de la courbe de survie du groupe auquel on se compare est en fait très imprécise, alors que la recommandation de mettre le crizotinib est basée sur un niveau de preuves relativement faible, et visiblement, j'ai compris, que la place pronostic n'est pas complètement claire actuellement.

Cela fait un peu bizarre. Nous sommes dans une situation où l'industriel dit que, maintenant que crizotinib est recommandé, il ne peut plus faire d'essai comparatif, car tout le monde prescrit. Mais la recommandation est basée sur des recommandations de faible niveau de preuves et sur une mutation dont la place pronostic n'est pas complètement mise en avant.

Sommes-nous dans une situation de perte de chances si nous disions que nous faisons une véritable comparaison ? Je ne suis pas sûr. La situation est très gênante. Ces nouvelles données, c'est la description de deux cohortes que nous avons traitées. Nous observons une différence, sans savoir à quoi elle est due. En plus, nous nous comparons à quelque chose de très mal estimé. Aucun ajustement n'a été fait. Avec le peu de sujets, ce n'était pas possible.

Nous ne sommes pas vraiment plus avancés. J'ai l'impression que cela a permis de diffuser le crizotinib en le poussant de façon un peu arbitraire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je reprends l'historique de cette affaire. Crizotinib, dans les ROS1, c'est le premier SMR conditionnel que nous avons donné en conditionnant notre avis à une étude de comparaisons crizotinib versus chimiothérapie. Le laboratoire a pris acte de notre décision.

Pendant ce temps, l'étude ESME a inclus 115 patients. Je suis d'accord sur la façon de dire qu'il y a probablement plus de ROS1. Nous ne pouvons pas le dire, parce que la sélection des patients candidats n'est pas énumérée.

115 patients dont 56 % ont reçu du crizotinib et 33 % qui ont reçu de la chimiothérapie alors qu'il y avait un SMR conditionnel sur le crizotinib. Pourquoi avoir fait ce choix de façon désordonnée ?

Puis nous avons entendu de l'expert qu'il n'y avait pas de perte de chances à donner de la chimiothérapie, puis crizotinib, ou l'inverse. Je ne peux que constater la mauvaise volonté du laboratoire de satisfaire à notre demande cette étude conditionnelle. Si ce SMR conditionnel n'est pas respecté, je pense que cela remet en cause toute notre attitude vis-à-vis des SMR conditionnels qui peuvent parfois être utiles aux patients.

M. le P^r CLANET.- Je partage complètement ce sentiment, mais je rappelle qu'il y a quelques semaines, nous sommes allés avec le Président et quelques autres, parler devant le LEEM et les industriels. En particulier des SMR conditionnels et les conditions pour pouvoir avoir ces SMR conditionnels ont été discutées, débattues. Ce serait un mauvais message que de laisser passer, alors qu'une des premières fois où nous mettons un SMR conditionnel, on se moque un peu de nous.

M. Le P^r GUILLOT. J'entends bien et il faut se méfier des messages à faire passer, y compris sur le caractère de SMR conditionnel.

Sur ce dossier, je répète à chaque fois cela, mais c'est une pathologie rare. Le taux de fréquence d'anomalie génétique sur le ROS1 est faible dans cette tumeur.

Pour répondre à Antoine sur le problème de qui nous avons testé ou pas, ce n'est pas lié aux malades, mais à l'opportunité des centres. Certains testent du ROS1, parce qu'ils ont l'opportunité. C'est plus un effet centre qu'un effet patient. Je ne pense pas que l'on ait présélectionné les patients en disant qu'ils ont une tête à être mutés ROS1 ou non.

M. le D^r VANIER.- Indirectement, il peut y avoir des corrélations entre un centre et les caractéristiques des patients étudiés dans le centre.

M. Le P^r GUILLOT.- Franchement, cela devient compliqué.

Je regrette que, sur l'étude ESME, nous n'ayons pas plus de résultats. Nous avons eu bon retour sur les études monobras. Une étude monobras qui se comparait, y compris une série historique déterminée a priori, c'était quand même quelque chose d'entendable.

██████ et ██████ font des documents préparatoires parfaits, mais je suis frustré de ne pas avoir les résultats du pseudo-bras contrôle, des chimiothérapies.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas de méthodologie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les résultats n'ont pas pu être présentés. Il n'y a pas d'hypothèse méthodologique. Nous sommes sur deux résultats de cohorte qui sont regardés sans aucune hypothèse. Tu as expliqué que la Commission acceptait que des monobras soient comparés à des cohortes externes, mais encore faut-il que cette comparaison soit formalisée, qu'il y ait des hypothèses.

Nous avons deux cohortes, une traitée par chimiothérapie et une par ROS1 et nous regardons ce qui se passe.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est primitif.

M. le D^r VANIER.- Il n'y a pas même pas de comparaison car il n'y a même pas eu de test statistique de fait pour dire qu'il y a une différence. Il n'y a pas de comparaison, mais une description des deux cohortes.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'étude ESME a été faite en hôpitaux généraux. S'ils ont pu tester dans 5 % des cas le ROS1, les CHU ont pu faire quelques tests.

M. le D^r KOUZAN.- ESME, c'est 95 % des centres anti-cancéreux, et un peu les hôpitaux généraux et un ou deux hôpitaux universitaires. Les gros des données viennent des centres anticancéreux, qui sont structurés pour mettre à disposition facilement ce genre de données.

M. LE PRÉSIDENT.- Justement, il faut un promoteur pour ESME. C'est Unicancer ?

M. le D^r KOUZAN.- Je ne peux pas répondre. Je peux rebondir pour dire que la problématique du ROS1, c'est qu'il y a sept ou huit ans, nous n'avions pas le ROS1 dans les résultats que l'on avait des plateformes. À Chambéry, nous dépendons de Grenoble. Nous avons EGFR, point barre. Puis nous avons eu EGFR ALK et maintenant, nous en avons 10 ou 15.

En 2020, nous pouvons avoir le profil moléculaire des cancers de manière assez extensive, y compris le PDM, mais il y a trois, quatre ou cinq ans, nous savions juste si les gens étaient mutés EGFR ou pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'étude a été commencée en 2015 et a fini en 2019 et ils ont pu aligner 115 ROS1.

M. le D^r KOUZAN.- C'était l'IGR. Je ne conteste pas le caractère médiocre du dossier.

M. le D^r BLONDON.- Notre appréciation de l'efficacité du crizotinib chez ces patients est liée à l'impression, puisqu'il n'y a pas de comparaison, qu'il y a une survie longue chez les patients

qui ont été traités. Pour interpréter cela, il faut absolument savoir si, en soi-même, la fusion ROS1 n'a pas un impact pronostic, et notamment favorable. Je demande à Serge s'il sait si nous avons des données de bonne qualité sur ce point essentiel pour interpréter les choses.

M. le D^r KOUZAN.- La réponse est oui. J'avais mis en introduction dans le rapport que le ROS1 améliore un peu la survie, puisque la médiane de survie est dans quelques cohortes publiées de 20 mois versus 11 à 15 mois pour les cancers non mutés. Ce n'est pas 50 mois.

J'ajoute que, dans cette cohorte ESME, si nous comparons la durée de la ligne de traitement, la ligne de traitement par le TKI était de 10 mois en première ligne, alors que la chimiothérapie, c'était 3,4 mois. Dans la chimiothérapie, nous sommes dans le paradigme standard du cancer du poumon, qui dit que cela marche quelque temps et puis, c'est fini.

M. LE PRÉSIDENT.- J'avoue être profondément déçu par ces résultats, qui tombent très mal. Nous sommes attachés à faire des évaluations conditionnelles en faisant des paris sur un médicament dont le développement est trop rapide et non satisfaisant, parce que ne répondant pas à tous les critères classiques.

Nous disons à l'industriel que nous le prenons. La plupart du temps, nous demandons des études en cours et vous les donnez deux ou trois ans plus tard. C'est le principe de l'évaluation conditionnelle. Nous avons eu une conférence de presse sur ce sujet, une intervention devant 180 industriels. Ils sont très friands. J'ai arrêté leur enthousiasme en disant que cela ne veut pas dire qu'ils pourront libérer le médicament et le mettre à disposition plus précocement que quelqu'un d'autre. Il y a un contrat, j'ai prononcé ce mot, entre l'industriel et la Commission de la Transparence et entre l'industriel et le patient.

On dit que le médicament est innovant, on le met à disposition à condition qu'il y ait d'autres études, etc. Le médecin y croit, s'il prescrit ce médicament. Il va être enthousiaste pour le médicament. L'industriel va appuyer dessus en disant que ce sera efficace. Ce n'est valable qu'avec des résultats complémentaires. Ils ne donnent rien. Je suis désolé. Le contrat est rompu dans mon esprit.

C'est la première fois que je m'exprime de façon aussi brutale. Mais c'est malhonnête. Ils avaient les moyens de la comparaison. Nous l'avons demandée. Deux ans plus tard, nous n'avons aucun résultat avec des études sur des cohortes inexploitable, avec un niveau de preuves très faible. Au final, cela doit être un SMRi.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord. Le SMRi serait une perte de chances pour les patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu ne le sais pas et moi non plus.

M. le D^r KOUZAN.- C'est comme les autres TKI. Nous pouvons décortiquer.

M. LE PRÉSIDENT.- Il s'agit de faire une étude comparative. La chimiothérapie existe. C'est une maladie très grave. Il faut comparer. Tu ne peux pas répondre.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est plus possible en 2020.

M. LE PRÉSIDENT.- Alors cela ne sera jamais possible avec les évaluations conditionnelles et c'était la première et ce sera peut-être la dernière.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord pour ne pas changer l'évaluation initiale de 2017. Je retire ma proposition de SMR important.

M. LE PRÉSIDENT.- Elle est à dégrader.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sinon, c'est l'enterrement de l'évaluation conditionnelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela n'a plus de sens. Je ne peux pas défendre l'évaluation conditionnelle.

M. le D^r KOUZAN.- Sur le terrain, je peux dire que le crizotinib, ce n'est pas un placebo.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends tout à fait.

M. Le P^r GUILLOT.- Je salue le travail que vous faites, au bureau, et celui de la HAS vis-à-vis des industriels. C'est important. Nous travaillons sans arrêt en réciprocité, nous devons nous comprendre.

Il y a une autre cible, malheureusement plus difficile à convaincre, les sociétés savantes. Combien de fois l'avons-nous entendu par les experts que cela n'aurait pas été éthique ? Il y a le même travail à faire auprès de nos collègues leaders d'opinion, qui font un couple un peu difficile.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends.

M. Le P^r DUFOUR.- Je comprends les critiques. Nous avons une étude sur un nombre de patients qui n'est pas squelettique, pas de patients, et des résultats importants. Le laboratoire demande à augmenter la valorisation faite en 2017. Nous pouvons répondre que nous ne le ferons pas, car ce que nous avons demandé n'a pas été fait. De là à le mettre en insuffisant, on le met en insuffisant en deuxième ou troisième ligne. Cela pose un réel problème. Je suis partisan de rester à 2017.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu peux répéter la dernière phrase ?

M. le P^r DUFOUR.- Si nous partons sur ce qui est proposé, un SMR insuffisant, cela signifie que le produit n'est plus disponible. En 2017, nous avons mis modéré en deuxième ligne, et faible en troisième ligne. Si l'on met SMR insuffisant, le produit n'est plus disponible du tout. Cela pose un souci majeur. Le cancer du poumon ROS, c'est spectaculaire en matière de résultat.

M. LE PRÉSIDENT.- Alors il suffit de peu de patients pour prouver l'efficacité.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord. Le laboratoire aurait pu faire une étude mieux construite, en essayant d'appareiller les patients. Nous ne savons pas s'ils ont eu de la première ou de la deuxième ligne. C'est mal fichu. C'est une honte ! Mais faut-il que les malades en paient le prix ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis sensible à l'argument.

M. Le P^r THIERRY.- Il ne faut pas que les malades en paient le prix : quel prix ? Quel résultat ? Quels bénéfices ? Nous ne savons pas. Sur les deux tiers des médicaments qui ont eu des autorisations accélérées aux États-Unis, les études ne sont pas disponibles un, deux ou trois ans après. Même quand elles ne sont pas disponibles, elles montrent que le médicament n'est pas efficace, il n'est pas retiré du marché.

Il y a une prise de conscience au niveau des patients pour être solidaires avec ce qui a été dit pour avoir un minimum de preuves. Sinon, nous sommes face à des jugements d'experts partagés avec les patients qui n'ont pas le choix. Au niveau des associations qui peuvent avoir une lecture critique et qui ont compris que l'évaluation, y compris en vie réelle, est importante, nous avons un minimum de demandes à satisfaire.

M. le D^r KOUZAN.- Je m'élève en faux. Quand nous avons 51 % de survie à quatre ans pour un cancer du poumon métastatique, ce n'est pas possible de dire que cela ne fait rien.

C'est la mise à jour de la phase 1 initiale. Quand on est pneumologue, qu'on s'occupe du cancer du poumon, jusqu'à cinq ou dix ans, les gens, au bout d'un an, étaient morts. Quand vous avez un pourcentage qui survit quatre ans, c'est qu'il y a eu quelque chose. Cela ne se compare pas avec la chimiothérapie. Cela a été mal ficelé, mais nous ne pouvons pas jeter le bébé avec l'eau du bain. Je m'élève contre cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez raison au plan humain. Je me souviens d'un dossier avec une survie globale et une survie sans progression très importante. Ce dossier a été dévalorisé, parce que la survie globale était significative, mais les courbes à la fin avaient tendance à se rejoindre. Tu avais dit que tu n'acceptais pas. Tu l'avais dégradé. Même s'il y a cette augmentation de survie non liée au hasard, il faudra le laisser à disposition dans des conditions limitées. Mais nous avons un niveau de preuves déplorable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur l'accessibilité de XALKORI, si vous allez sur SMR insuffisant, le médicament ne sera pas disponible chez les ROS. XALKORI reste cependant disponible dans ces autres indications. Ce n'est pas un SMRi total, ce n'est pas un retrait du marché de XALKORI.

M. le P^r DUFOUR. C'est du hors AMM. Ce n'est pas toujours accepté par la caisse.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce serait hors remboursement. Parfois, nous parlons des SMRi totaux. Le médicament n'est pas du tout disponible. Le SMR insuffisant, si vous le donnez, sera chez les ROS. Il y a d'autres indications dans lesquelles l'évaluation est très favorable. Chez les ALK, il y avait une belle étude comparative avec une ASMR III.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Comparatif versus chimiothérapie.

M. Le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas la même fréquence de mutation.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Un 2 % pour les ROS, 2 ou 3 % pour les ALK. Nous ne sommes pas loin.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas comme cela sur le terrain. ROS, nous avons commencé à entendre parler il y a trois ou quatre ans sur le terrain dans les hôpitaux généraux. ALK, depuis

que le GFR existe, nous savons qu'il y a ALK. C'est une fréquence de distribution différente de celle de ALK. C'est un palier en plus. Ce n'est pas 1-2, versus 2-3.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans les résultats que tu nous a donnés, XALKORI n'est pas toujours en première ligne.

M. le D^r KOUZAN.- Si.

[REDACTED], pour la HAS.- Non, dans l'étude ESME, ils pouvaient avoir crizotinib en première, deuxième, troisième ou quatrième ligne, peu importe la séquence.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne conteste pas que ce n'est pas grand-chose.

M. LE PRÉSIDENT.- La première évaluation disait SMR faible en première ligne et modéré en deuxième ligne et plus. Nous avons distingué la première ligne et la deuxième. Là, nous sommes dans le brouillard complet. Je veux bien que vous estimiez que le produit est efficace. Je trouve que le niveau de preuves est déplorable. Je ne veux pas de perte de chances pour les patients, mais si jamais on l'accepte, il ne faut pas l'accepter pour tous les patients. Donnez-moi des solutions pour sortir de cela. Mais nous ne restons pas au même niveau d'évaluation. C'est impossible.

M. le P^r NIAUDET.- Cela veut dire que les patients RO auront accès au traitement, même si nous votons un SMR insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ne pouvons pas le dire en ces termes. Avec un SMR insuffisant, c'est une recommandation de déremboursement dans cette indication. Simplement, XALKORI a d'autres indications. Nous pouvons supposer que le médicament va rester sur le marché et qu'une prescription hors remboursement est possible.

M. le P^r NIAUDET.- Ils n'auront pas à donner le résultat dans la prescription. C'est contournable. C'est important. Nous parlions du plan éthique. Dire de supprimer cette possibilité de traitement me paraît inconcevable. Cela rejoint ce qui a été dit. Maintenant, s'il y a une façon de contourner, et que ces patients aient accès au traitement...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut plus raisonner en termes de doctrine, de données. Je comprends. Vous voulez savoir si les patients qui en auraient besoin pourront être traités. Mais la Commission de la Transparence doit évaluer les données, le contexte, la doctrine, même si c'est important pour vous.

M. le P^r CLANET.- Il avait eu quoi la dernière fois ?

M. LE PRÉSIDENT.- Faible en première ligne, et modéré en deuxième ligne.

M. le P^r CLANET.- Pourquoi ne pas dire insuffisant en première ligne et faible en deuxième ligne ? Il sera disponible et on montre que quelque chose s'est passé.

M. Le P^r GUILLOT.- Michel, tu me l'as pris de la bouche. Sur la première ligne, nous ne sommes pas certains que ce soit son bon positionnement. Nous n'avons pas de données pour le maintenir. Nous acceptons la notion de conditionnalité. En deuxième ligne, ou après, ce sont

des gens en impasse thérapeutique, et il se passe quelque chose avec ce produit. Je pense que les dégrader des deux niveaux, passer du faible à l'insuffisant et du modéré au faible avec un ASMR V, cela permet...

Avoir le produit parce qu'il est aussi indiqué et remboursé dans d'autres indications, c'est scabreux, ce n'est pas satisfaisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas satisfaisant. Je suis d'accord.

M. Le P^r GUILLOT.- Puis, il y a quand même l'Assurance-maladie qui doit voir des dossiers régulièrement. Ce sont les établissements ou le prescripteur qui sont pénalisés. Ce n'est pas à nous de prendre cette responsabilité.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord avec l'hypothèse énoncée par Françoise et reprise par toi de dégrader l'évaluation, mais de le laisser à disposition. Le fait de donner un SMR insuffisant en première ligne et faible en deuxième ligne paraît être une possibilité.

M. le D^r KOUZAN.- En tant que prescripteur, je n'envisagerais pas de prescrire de la chimiothérapie en première ligne pour un ROS1. C'est inconcevable actuellement. Je prescrirais le crizotinib, sachant qu'il y a le lorlatinib pour les métastases cérébrales. J'ai en tête les patients à qui j'ai prescrit le crizotinib. Je conçois tout à fait le légitime courroux, mais la conséquence sur le plan prescripteur de base me semble disproportionnée.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis quelqu'un de très calme de nature, mais nous avons un niveau de preuves extrêmement modeste. Ce piège, nous l'avons déjà eu pour d'autres médicaments et nous l'aurons encore. Nous l'avons eu dernièrement, à la dernière CT.

Si nous autorisons la mise à disposition de ce médicament, plus jamais nous n'aurons d'étude comparative. Ce n'est pas de la mauvaise volonté. Le prescripteur l'aura à sa disposition. Pourquoi se donner le mal de faire un essai randomisé avec un comparateur ? Il ne le fera jamais. Je serais à sa place, je ne le ferais pas non plus. Il faut avoir le couteau sous la gorge pour faire ce genre d'étude.

M. le D^r KOUZAN. Le crizotinib a été évalué contre une chimiothérapie dans une mutation qui est beaucoup plus fréquente. Là, nous arrivons dans des mutations moins fréquentes, que nous avons historiquement découvertes plus tardivement. Il y en a aura d'autres. Peut-être que le crizotinib sera actif sur trois mutations du NTRK. Nous ne pouvons pas dire que nous ne pouvons pas le prescrire, car nous ne l'avons pas formellement développé. La médecine, ce sont des règles. Nous avons un flou qui est le flou de la vie réelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas le problème. Nous devons évaluer le médicament.

M. le D^r KOUZAN.- Je propose de ne pas améliorer l'avis d'il y a trois ans, mais cela me gêne qu'un médecin de base comme moi ne puisse pas prescrire le crizotinib pour le ROS1 en première ligne.

M. LE PRÉSIDENT.- En audition, nous entendons souvent le médecin qui accompagne le laboratoire qui dit : « J'ai vu un patient, voilà ce qui se passe ». Nous refusons. L'expérience du prescripteur nous intéresse, cela participe, mais pour avoir un niveau de preuve suffisant,

il nous faut l'expérience du prescripteur et des données qui tiennent la route. Vous allez voter, mais cette solution d'abaisser permet de laisser le médicament à disposition des patients, de ne pas avoir de perte de chances pour le patient. C'est un signal de preuves de dire que nous avons un niveau de preuves qui s'est plutôt dégradé.

M. Le P^r THIERRY.- La notion de pertes de chance est dans les deux sens. Nous ne savons pas si c'est dans un sens ou dans l'autre.

M. LE PRÉSIDENT.- Je sais, c'est pourquoi ce n'est pas aberrant de dire insuffisant en première ligne. Les prescripteurs auront une liberté de choix. En deuxième ligne, ce sera différent. Nous pourrions dire que la mise à disposition est moins choquante. Nous allons voter.

██████████, pour la HAS.- Une précision sur les lignes de traitement. Dans l'étude ESME correspondant à la pratique, il y a 73 % des patients, parmi les 63 patients ayant reçu du crizotinib à un moment donné dans la séquence thérapeutique, 73 % l'ont eu en deuxième ligne et plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas une proposition aberrante. Nous l'avons bien noté.

Nous votons pour la première ligne, puis pour la deuxième ligne.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire revendique un SMR important.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un SMR important en première ligne ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 3 voix

SMR insuffisant : 12 voix

Deuxième ligne, le SMR revendiqué est important. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 18 voix

SMR insuffisant : 1 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut voter l'ASMR en deuxième ligne. Ils demandent du IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un ASMR IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : 15 voix — unanimité.