



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 octobre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. BRAFTOVI – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - Pour ce dossier, tous les membres peuvent siéger et voter.

M. LE PRÉSIDENT. - C'est le traitement du cancer colorectal métastatique. C'est [REDACTED] qui nous le présente.

[REDACTED], pour la HAS. - Vous examinez la demande d'extension d'indication de BRAFTOVI (encorafenib) du laboratoire Pierre Fabre sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur. Il s'agit donc de l'association d'un inhibiteur BRAF (l'encorafenib) et d'un anti-EGFR (le cetuximab) en deuxième ligne et plus.

L'encorafenib est le premier inhibiteur BRAF à obtenir une ASMR dans le traitement du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF. Une étude de cohorte est actuellement en cours pour ce produit dans l'indication concernée, mais restreinte aux patients ayant un score ECOG de 0 ou 1 conformément aux critères d'inclusion de l'étude.

Pour rappel, vous avez déjà évalué BRAFTOVI dans le mélanome métastatique en association au binimetinib.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la prise en charge et un ISP.

Cette demande repose sur les résultats d'une étude pivot de phase III, l'étude BEACON, randomisée, en ouvert, ayant comparé la combinaison encorafenib + cetuximab associée ou non à l'ajout du binimetinib (inhibiteur MEK) à un groupe comparateur dont le traitement était laissé au choix de l'investigateur entre deux options : irinotecan + cetuximab ou FOLFIRI + cetuximab.

Les critères d'inclusion ont permis l'entrée des patients en deuxième ou troisième ligne métastatique, sans restriction sur la nature des traitements antérieurs notamment à base de béravacizumab si ce n'est l'exclusion des patients qui auraient déjà été traités par inhibiteurs BRAF, inhibiteurs MEK ou inhibiteurs EGFR. Par ailleurs, les patients ayant un score ECOG de 2 ou plus ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. À noter que les patients ayant un score MSI élevé pouvaient être inclus dans cette étude et ce critère qui est un facteur de bon pronostic n'a pas fait partie des critères de stratification de l'étude.

Les critères de jugements principaux étaient multiples, à savoir la survie globale et le taux de réponse objective. La survie sans progression était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Pour chacun de ces critères, la séquence hiérarchique prévoyait d'abord l'analyse du groupe triplet (donc encorafenib, cetuximab et binimetinib) versus comparateur puis du groupe doublet (encorafenib + cetuximab) versus comparateur. La comparaison du groupe triplet versus doublet

a fait partie des analyses exploratoires de même que l'étude de la qualité de vie. À noter que le plan d'analyse statistique de l'étude prévoyait une analyse du taux de réponse (critère de jugement principal) sur une population restreinte de l'étude définie comme les 330 premiers patients randomisés tandis que les autres analyses étaient prévues sur la population ITT.

L'AMM a été octroyée pour la double association encorafenib + cetuximab en raison d'une efficacité similaire et d'une meilleure tolérance de la double association en comparaison à la triple association.

Pour ce dossier, nous n'avons pas reçu de contributions d'associations de patients.

Nous avons sollicité les expertises du Professeur Sylvie Chevret, qui est présente ainsi que de Patrick Dufour, Julien Péron et Hugues Blondon. Je leur cède la parole.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci, Madame Chevret de nous avoir rejoints.

Nous commençons par l'expertise des cliniciens. Julien Péron ?

M. le Dr PÉRON. - Merci. C'est très clair.

Je peux ajouter quelques informations en insistant sur la population concernée, les patients avec une mutation de BRAF. La recherche du statut BRAF fait partie de la pratique courante déjà implantée en France. Ce n'est pas un problème. Cela représente 10 % de la population de patients. Un petit sous-groupe. J'insiste sur la caractéristique de ce sous-groupe de très mauvais pronostic, dans le cancer du côlon métastatique.

Cela transparaît dans les performances du bras contrôle de l'étude BEACON qui fait l'objet de notre évaluation.

L'autre chose à dire sur la maladie, c'est le standard de traitement. En gros, jusqu'ici, nous avions, pour ce sous-groupe de patients des cancers du côlon métastatique avec mutation de BRAF, accès aux mêmes traitements que pour les autres types de cancer du côlon métastatique RAS sauvage, c'est-à-dire principalement des chimiothérapies, des anti-VEGF et des anti-EGFR.

Le standard de traitement est particulier chez les gens en très bon état général dans cette pathologie, lié à la gravité des patients avec mutation de BRAF. Les recommandations sont chez les gens susceptibles de les supporter d'utiliser un triplé de chimiothérapie, FOLFIRINOX, éventuellement un quadruplé en ajoutant le bevacizumab. Néanmoins, tous les patients ne sont pas éligibles à ce traitement intensif. La raison de le privilégier, c'est le fait qu'un nombre de patients ne sera pas éligible à une deuxième ligne de traitement du fait d'une dégradation de la clinique des patients à l'occasion de la progression tumorale.

Ce sont les mêmes traitements jusqu'ici disponibles. Tous les patients n'étaient pas disponibles. Cela explique une hétérogénéité assez importante des pratiques, ce qui est vrai dans tous les cas

de cancer du côlon métastatique. Il n'y a donc pas d'uniformité dans les patients inclus. Les traitements antérieurs étaient hétérogènes.

Cela a rendu difficile le choix d'un bras contrôle dans cette étude. Ici, c'était un bras contrôle au choix de l'investigateur avec à chaque fois un anti-EGFR, cetuximab, associé à une immunochimiothérapie avec irinotécan.

Cela correspond à un traitement acceptable chez les patients non prétraités par anti-EGFR même si d'autres options pour certains malades auraient été possibles, notamment des patients n'ayant pas reçu antérieurement du bevacizumab auraient pu l'avoir. Nous aurions pu imaginer un bras contrôle réellement au choix de l'investigateur pour l'optimiser, mais cette remarque n'est pas susceptible de remettre en cause l'évaluation globale de la combinaison évaluée puisque nous n'avons pas d'argument fort pour affirmer qu'une alternative thérapeutique en deuxième ligne du cancer du côlon métastatique BRAF muté est meilleure que les bras contrôle proposés dans l'étude.

Pour les résultats, il y a un bénéfice en survie globale. Je passe vite, puisque M^{me} Chevret en parlera. L'objectif premier de l'étude était d'évaluer le triplé avec un anti-MEK, et aujourd'hui, nous évaluons que le doublé, car les résultats de survie globale sont comparables entre triplé et doublé même s'il n'y avait pas de comparaison formelle dans cette étude. Le triplé est susceptible d'être plus toxique. La séquence d'analyse hiérarchique prévoyait une évaluation bras expérimental doublé versus contrôle, donc cela me paraît une évaluation valable.

Le bénéfice en termes de survie globale est clair, avec une différence dans la médiane de survie de trois mois, un hazard ratio à 0,6. Il est clair, mais il n'est pas non plus énorme.

À noter que, quand on s'intéresse à la survie sans progression, critère de jugement secondaire hiérarchisé, après 12 mois de suivie aucun patient ou presque n'est libre de progression. C'est un traitement efficace, mais il n'y a pas de patient dont la maladie est contrôlée à long terme (plus de 12 mois) par cette association thérapeutique. Néanmoins, c'est une association thérapeutique mieux tolérée que le contrôle qui est acceptable, avec chimiothérapie, donc une tolérance qui semble plus favorable. Les éléments de tolérance sont globalement connus puisque c'est déjà utilisé dans d'autres maladies, notamment en dermatologie. Nous voyons des réactions cutanées, des éruptions cutanées, des problèmes digestifs, notamment des diarrhées. Pour les inhibiteurs de BRAF, il y a des problèmes dermatologiques avec l'apparition de nævus et de carcinomes épidermoïdes cutanés. Néanmoins, dans cette étude, probablement liés à la faible durée d'exposition du fait de la gravité de la maladie, les carcinomes épidermoïdes cutanés restaient rares (moins de 1 % des cas), mais justifiaient une surveillance particulière. Des cas d'hémorragies (epistaxis) étaient rapportés.

Au total, est-ce que le traitement apporte un bénéfice ? Il me semble que oui à la fois parce qu'il est moins toxique que le standard et parce qu'il est plus efficace sur le critère de jugement fort qui est la survie. Est-ce que la différence observée est cliniquement pertinente ? Oui. Est-ce une révolution totale ? Non, parce qu'il n'y a pas de chance importante pour les patients d'avoir un

vrai contrôle à long terme de leur maladie cancéreuse. Néanmoins, du fait de la gravité terrible de cette maladie, surtout en deuxième ligne, la différence observée est cliniquement pertinente.

Les revendications du laboratoire, c'est SMR important, ASMR III et ISP. Je suis d'accord avec le SMR important. Le III, c'est discutable, mais comme c'est plus efficace en survie de façon cliniquement pertinente, il est justifié, mais pas plus puisqu'il n'y a pas de bénéfice à très long terme chez une proportion sensible, importante, de patients. L'ISP ne me semble pas adapté du fait de la prévalence faible de la mutation BRAF et de l'absence de modification réelle du parcours de soins puisque le traitement reste un traitement intraveineux. Il reste en hôpital de jour.

M. le Pr DUFOUR. - Je ne vais pas tout reprendre, puisque cela a été très bien expliqué. J'ai juste des précisions.

Cette mutation est rare dans les cancers colorectaux, 10 à 15 %. Dans 95 % des cas, voire au-delà, c'est une mutation V600E, comme dans le mélanome. Elle entraîne un très mauvais pronostic. Ces tumeurs ont un profil clinique différent des autres. Elles sont plus agressives, il y a plus fréquemment d'envahissement ganglionnaire. Elles sont à un stade plus avancé. Cette mutation est quasi exclusive de la mutation du gène KRAS.

Le statut MSI est plus fréquent dans les tumeurs BRAF muté, mais ce statut est plus fréquent dans le cancer colorectal (10 à 15 %). Quand il y a un statut MSI, dans la plupart des cas, il y a mutation BRAF. C'est important, car le statut MSI a un meilleur pronostic quand il est présent.

Il n'y a pas d'étude randomisée qui donne des arguments forts pour le traitement de première ligne. Au niveau des recommandations des experts et dans les référentiels, nous privilégions un doublé de chimiothérapie voire un triple et un anti-angiogénique. L'apport des anti-EGFR est discutable et ne fait pas l'objet de consensus. Des études montrent qu'il n'y a pas de gain, une montre qu'il y aurait un aspect délétère et une autre qu'il y aurait un aspect bénéfique. La situation n'est pas très claire dans ce domaine.

Pour encorafenib, c'est un inhibiteur de BRAF. Le produit seul n'a pas une action très importante. Dans mon rapport, j'ai mis un tableau donnant les taux de réponse pour l'inhibiteur seul. L'association au cetuximab permet d'augmenter le taux de réponse ainsi que la PFS, mais pas de façon spectaculaire.

Pourquoi le cetuximab dans ce cadre ? L'inhibition de BRAF réactive la voie de réactivation qui passe par EGFR et la bloque par un effet synergique. C'est la base de l'association des deux.

l'association d'un anti-MEK n'apporte pas grand-chose alors qu'il y avait un gain significatif dans le mélanome. Il n'y a pas d'explication à cela.

C'est une étude classique, à trois bras : Le bras triplé, un bras doublé avec encorafenib et cetuximab et un bras contrôle de chimiothérapie avec du cetuximab.

L'étude a recruté beaucoup de patients. Le critère de jugement principal porte sur le triplé qui n'est pas demandé par l'extension du laboratoire avec deux co-critères, la survie globale et le taux de survie objectif. Puis il y a des critères secondaires hiérarchisés avec la reprise de l'efficacité du doublé versus bras contrôle qui est objet de la demande puis les taux de réponse, la PFS et des comparaisons indirectes, qualité de vie et tolérance.

Quand nous regardons les résultats, clairement, le triplé versus bras contrôle fait mieux en termes de réponse objective, 26 % versus 1,9. La survie globale va avec : 9 mois versus 5,4 mois. Cela souligne que le bras contrôle n'est pas d'une grande efficacité avec un taux de réponse inférieure à 2 % et une survie de cinq mois.

Pour ce qui nous intéresse plus spécifiquement, c'est le doublé. Il y a un gain significatif. Concernant la survie, on a gain de 3,4 mois de survie. Mais nous n'avons pas de données — je ne les ai pas trouvées — sur les critères de stratification. Il y avait une stratification selon que les patients avaient eu en première ligne de l'irinotécan ou pas. Nous l'avons dans l'étude sur le triplé, mais pas dans le CSR dans le doublé. Il ne fait que 40 000 pages. On ne peut pas tout lire.

Concernant le taux de réponse objective, dans le bras contrôle, le taux est très faible à 1,8 %. La PFS a une différence de 2,7 mois. C'est significatif. C'est pertinent cliniquement. Après, ce n'est pas spectaculaire, comme l'a dit Julien.

Il n'y a pas de comparaison directe du triplé par rapport au doublé, les courbes de survie se croisent et sont superposables. A priori, le triplé ne fait pas mieux que le doublé en termes de survie globale. En termes de qualité de vie, ce sont des données exploratoires. Il n'y a pas de double aveugle. C'est difficile à interpréter. Dans les chiffres donnés, c'est à prendre avec prudence, mais il y a plutôt une amélioration avec le doublé, c'est-à-dire une moindre détérioration du score d'état général et bien-être.

Pour la tolérance, je rejoins ce qu'a dit Julien : la tolérance du bras expérimental, doublé ou triplé, est mieux que le bras contrôle (chimiothérapie). À noter le problème de toxicité cutanée déjà vu avec le traitement dans le mélanome. Cela existe et il faudra la suivre par la suite.

En synthèse, c'est une étude randomisée de phase III en ouvert multicentrique à trois bras avec un critère de jugement fort, la survie globale. Il n'y a pas de double aveugle, mais c'est compréhensible. Si on avait fait du double aveugle, compte tenu des modalités du FOLFIRI, il aurait fallu mettre une perfusion 48 heures à tous les patients. Cela paraît inapproprié et contreignant. Il est logique de ne pas avoir imposé à deux tiers des patients d'avoir une perfusion à domicile d'un placebo pendant 48 heures.

Le bras contrôle (c'est là que la situation est discutable) associe FOLFIRI et cetuximab ou irinotécan et cetuximab. Les deux étaient possibles et il n'y a pas de résultats selon l'une ou l'autre des thérapies avec ou sans 5FU. Je n'ai pas cela en tête, mais peut-être que cela existe (Hugues ou Julien le diront), d'un essai comparatif FOLFIRI/cetuximab versus irinotécan/cetuximab en deuxième. Ce schéma est recevable dans la mesure où tous les patients (100 %) avaient déjà eu de l'oxaliplatin en première ligne et que plus de la moitié n'avait pas eu d'irinotécan. On peut

imaginer qu'un schéma FOLFIRI soit imaginable. Un tiers des patients n'avait pas eu d'anti-angiogénique et de bevacizumab alors que cela fait partie des recommandations dans le traitement de ce type de tumeur rare avec mutation. Nous pouvons nous poser des questions.

Le doublé permet une amélioration de survie sans progression de 2,7 mois et de survie globale de 3,4 mois. C'est significatif. Les progrès dans le cancer colorectal se sont faits par des étapes de quelques mois, mais ce n'est pas la révolution. Nous avons une amélioration plus importante du taux de réponse objective. Cela peut être intéressant. Dans le cancer colorectal métastatique, un des objectifs que nous devons avoir, c'est la possibilité de résection des métastases. Avoir un taux de réponse important pourrait amener un nombre de patients à être résécables, alors qu'ils ne l'étaient pas et cela change le pronostic, mais nous n'avons pas ces données. Un taux de réponse objective plus important n'est pas anodin.

En revanche, je reste sur la faible efficacité du bras contrôle : taux de réponse inférieur à 2 %, PFS de 1,5 mois, survie globale de 5,9 mois. Cela ne fait pas beaucoup. Mais nous n'avons pas de données robustes de résultat de la chimiothérapie dans ce type de malades en deuxième ligne. Nous avons des résultats en première ligne, qui sont beaucoup plus importants, mais en deuxième ligne, je n'en ai pas trouvé.

Les traitements dans ce groupe contrôle sont très hétérogènes. Nous l'avons dit. Il y a des malades en deuxième ou en troisième ligne. Certains ont eu du bevacizumab et d'autres non. Certains ont eu de l'irinotécan et d'autres non. C'est très hétérogène. En plus, ils ont deux modalités thérapeutiques dans le bras contrôle. C'est compliqué de savoir si le bras contrôle est optimal ou pas. C'est là-dessus que nous devons juger l'amélioration du service rendu.

Le critère de jugement principal n'est pas dans le cadre de la demande d'extension. Dans la mesure où il est positif et que le double est le premier critère secondaire hiérarchisé, c'est tout à fait recevable comme démonstration.

Autre élément à avoir en tête, il y a une proportion plus importante de patients MSI élevés dans les bras expérimentaux, le doublé et le triplé, que dans le bras contrôle. C'est un meilleur pronostic. Là aussi, il y a l'hétérogénéité en fonction des facteurs pronostiques et il n'y a pas de stratification sur cette donnée.

La tolérance est meilleure que la chimiothérapie. Il n'y a pas de discussion là-dessus. Le triplé (ce n'est pas l'objet de la demande) n'améliore pas la survie globale. On peut prendre que ne soit gardé que le doublé bien qu'on ait du mal à comprendre pourquoi l'anti-MEK n'apporte pas un plus. Les données de vie sont de type purement exploratoire, limitant leur interprétation.

Le laboratoire demande un SMR important et un ASMR III. Le SMR important n'est pas discutable. Nous avons un traitement efficace, dans une pathologie rare, avec une toxicité moindre. Sur l'ASMR III, je suis plus réservé. Il doit être comparé à un bras de référence et je ne suis pas sûr que le bras contrôle soit optimal, dans la mesure où beaucoup de patients n'ont pas du tout d'anti-angiogénique tout au long de la prise en charge. Cela pose un problème. Il y a peut-être un déséquilibre sur le plan pronostique compte tenu du caractère MSI. Nous avons deux lignes de

chimiothérapie possible et nous n'avons pas de comparaison entre les deux lignes, et de stratification pour savoir si une est meilleure que l'autre.

Pour ces raisons, je penche plus pour un ASMR III que IV.

M^{me} le Dr CHEVRET. - Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit, surtout le deuxième. C'est un sujet complexe. Il y a trois bras et il y a deux bras expérimentaux utilisés pour des comparaisons avec un même contrôle. Pourtant, le calcul d'effectif ne prend pas en compte le fait que le bras contrôle a été utilisé deux fois. Dans la planification de l'étude, il est dit clairement que l'on s'intéresse à comparer le triplé versus le contrôle ou le doublé versus le contrôle. C'est un premier élément. Ils ont des différentes importantes, mais c'est peut-être lié au fait que le contrôle est particulièrement mauvais.

Par ailleurs, ils ont une hiérarchie dans la comparaison, à la fois en termes de bras expérimental comparé au contrôle et de critère de jugement avec une modification en cours d'étude, puisqu'au départ, ils parlent de co-critères principaux, ce qui est un abus de langage. Quand vous avez des critères considérés comme co-principaux, il faut conclure si les deux sont significatifs. Dans la stratégie d'analyse décrite dans le protocole, il suffisait qu'un des deux soit significatif. Ce ne sont pas stricto sensu des co-critères primaires.

Dans les populations analysées, il y a au moins deux populations. Il y a ceux qu'ils appellent le « full analysis set » qui n'est pas stricto sensu une population puisqu'ils auraient pu exclure les malades non traités, même si cela n'a pas été le cas. Cela revient à une ITT, mais ce n'était pas prévu comme cela. Ils font une analyse du critère de réponse sur une autre population. C'est très étrange. Dans leur calcul d'effectif, ils montrent que vu le bénéfice attendu sur le taux de réponse, ils ont besoin de moins de patients que sur le critère de survie ou la PFS. Cela dit, c'est inhabituel de choisir de restreindre l'analyse du critère de réponse sur les seuls patients nécessaires. Ils auraient pu dire que la puissance était augmentée. Je n'ai trouvé dans le rapport (et cela m'a interpellé) aucun taux de réponse sur l'ensemble des inclus. Ils ne nous les donnent que sur les 331 premiers.

Il y a une autre population d'analyse. Ils présentent l'analyse des 33 premiers comme une analyse intermédiaire pour les critères de survie alors qu'ils ont réalisé l'analyse alors que les 600 malades étaient tous inclus. Il y a un raté sur l'analyse intermédiaire des données puisqu'elle a été faite rétrospectivement.

Je n'ai pas grand-chose à ajouter. En termes de contrôle de risque d'erreur, ils ont utilisé une stratégie complexe difficile à reproduire, car elle utilise beaucoup de paramètres choisis par les investigateurs, notamment la pondération du partage de la consommation du risque alpha au fur et à mesure des analyses. Les différences sont tellement significatives que je pense qu'il n'y a pas de problème.

Je rejoins ce qui vient d'être dit sur le choix du bras contrôle, sur le fait que l'on choisit le doublé plutôt que le triplé alors que c'était la stratégie initiale. À mon sens, il n'y a aucun élément statistique pour dire que doublé et triplé font pareil, car ce n'est pas du tout une étude planifiée

pour cette comparaison. Nous imaginons qu'elle a une puissance faible pour l'effectuer convenablement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Hugues, je ne sais pas si ton micro marche.

M. le Dr BLONDON.- Je suis désolé, il est capricieux.

Je ne reviens pas sur ce qui a été fort bien dit que je partage. Il y a quelques points possibles sur lesquels je veux insister et qui n'ont pas forcément été dits. Tout d'abord, ce qui m'a frappé, c'est qu'il n'y a que 91 % des patients des deux bras qui étaient effectivement BRAF mutés. Il y a un petit déséquilibre entre les bras (Patrick Dufour l'a dit) sur le statut MSI qui a une influence pronostique, mais également sur l'âge et le sexe qui peuvent avoir une influence pronostique.

Ce qui m'a le plus gêné, c'est que les patients n'avaient pas en première ligne le traitement standard qui fait l'objet de recommandation par avis d'expert jusqu'il n'y a pas d'étude là-dessus. Mais dans la dernière livraison du *Journal of Clinical Oncology*, une grosse analyse compare les traitements par doublé versus par doublé dans le cancer du côlon métastatique, avec un focus particulier sur les BRAF mutés et montre qu'il n'y a pas de bénéfice au triplé par rapport au doublé dans cette sous-population. L'hétérogénéité de la première ligne est acceptable, mais nous comprenons moins que le groupe contrôle soit aussi fixe alors que les chimiothérapies ont été très variables et réalisées en première ou en deuxième ligne. Nous comprenons mal la rigidité de l'irinotécan avec le cetuximab qui ne sont pas dans tous les cas les chimiothérapies les plus adaptées à ces patients. Il aurait été préférable — cela a été dit — d'avoir un groupe contrôle au choix de l'investigateur.

Finalement, il est clair qu'un traitement oral avec une injection de chimiothérapie sans chimiothérapie cytotoxique et juste du cetuximab tous les 15 jours est sans doute une amélioration nette pour le patient, même s'il n'y a pas de focus particulier dessus dans l'étude, en tout cas robuste, je suis quand même frappé du fait que finalement les événements indésirables sont en nombre équivalent dans les deux bras. Il y a un peu moins d'effets indésirables de grade III et IV, mais pas tellement moins. Les neutropénies sont surtout beaucoup moins représentées dans le groupe traitement par BRAFTOVI et les autres événements indésirables sont relativement fréquents, mais c'est une population très lourdement pathologique.

Au total, c'est un nouveau concept thérapeutique qui permet de s'affranchir d'une chimiothérapie cytotoxique. Sur ces éléments, sur des éléments de survie qui sont quand même, à mon avis, cliniquement pertinents par rapport à l'espérance de vie des patients (trois mois dans ce contexte, c'est important), je suis favorable à la revendication du laboratoire d'un SMR important et d'une ASMR de niveau III, mais j'avoue que l'argument de Patrick et les problèmes méthodologiques sur l'étude, par rapport à mon rapport, me font balancer. Une ASMR de niveau IV pourrait se concevoir. Je ne vois pas non plus d'intérêt de Santé Publique. L'intérêt d'une ASMR de niveau III serait de favoriser l'innovation des nouveaux concepts thérapeutiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup à tous les quatre.

Avant de donner la parole, Bernard a un commentaire et je voulais le questionner sur les cancers cutanés pour savoir s'ils avaient une causalité qui nous ferait insister sur cela. Mais nous prenons les questions dans l'ordre.

M^{me} le Dr DEGOS.- Ce médicament se donne par la bouche, mais celui qui se donne avec le cetuximab, est bien en intraveineuse.

M. le Dr BLONDON.- Oui.

M^{me} le Dr DEGOS.- Finalement, en termes de parcours de soin, le patient, au lieu d'avoir deux intraveineuses, n'en a qu'une et un traitement per os.

M. le Dr BLONDON.- Un FOLFIRI, c'est un infuseur 48 heures. C'est plus court.

M^{me} le Dr DEGOS.- Merci.

M. le Dr KOUZAN.- Je penche plus du côté de Patrick pour l'ASMR. Quand nous prenons en compte l'hétérogénéité des bras contrôle, l'hétérogénéité de la distribution des facteurs pronostiques et la quantité d'effet (Julien soulignait qu'au bout d'un an aucun patient n'était indemne de pathologie évolutive), plus le problème statistique, j'aurais plutôt tendance à mettre comme Patrick un ASMR IV.

M. le Pr GUILLOT.- Je vais faire un commentaire de dermatologue. Je suis ennuyé par la présence des cancers cutanés. Il y a trois cas de mélanome, trois cas de carcinome épidermoïde, dans une population qui n'est pas du tout suivie par les dermatologues. Nous avions le problème avec les autres anti-BRAF. L'intérêt là, c'est d'augmenter les réponses et les durées de survie et aussi de modifier le profil de tolérance et de supprimer le risque de cancer cutané par des voies bien connues sur le plan signalisation.

Ne serait-il pas nécessaire de recommander que les patients aient un suivi deux fois par an et avant traitement, par dermatologue ? C'est compliqué pour un oncologue ou un gastro-entérologue de repérer un mélanome qui apparaît. Cela me tracasse un peu. Ce n'est pas anecdotique 3 % de cas de cancers cutanés, c'est beaucoup.

Autre commentaire, cette association est toujours très compliquée. Dans le mélanome, ils s'étaient pénalisés avec un plan d'analyse statistique complètement défavorable. Là encore, c'est dommage. Si nous mettons un IV, ce qui paraît justifié au vu des remarques de Madame Chevret de Patrick, il faut bien l'expliquer dans le rapport parce qu'il y a des données de survie globale significatives et positives. Si on fait quelque chose de classique, avec une survie globale atteinte, nous sommes en général à III. Compte tenu des réserves à expliciter dans le projet d'avis, le IV paraît plus adapté. La surveillance dermatologique me paraît nécessaire. Nous risquons d'avoir des soucis, bien que la prolongation de la survie ne soit pas telle que nous risquons de nous engageons dans l'apparition d'un cancer cutané, mais cela fait désordre.

M. LE PRÉSIDENT.- J'allais le dire : par rapport à la survie globale du patient, c'était une vraie question, mais je ne sais pas si cela impacte beaucoup le pronostic global. Mais il faut mentionner dans les recommandations une surveillance dermatologique.

Nous sommes déjà un peu en retard et nous avons un gros programme. Je propose de passer au vote. Madame Chevret a quitté la réunion.

Pour l'ISP, vous aviez l'air d'accord.

Nous passons au vote. Pour l'ISP, vous êtes d'accord pour ne pas en mettre.

M. le Pr CLANET.- Pour les patients avec plus d'ECOG 2, faut-il les inclure ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est le problème de l'hétérogénéité des groupes.

M. le Pr CLANET.- Dans l'essai, ils sont exclus. Faut-il restreindre l'indication ou pas ?

M. LE PRÉSIDENT.- Qu'en pensent les cancérologues ?

M. le Dr PÉRON.- C'est délicat. Dans ces cancers très agressifs avec des gens en mauvais état général, la vraie question, c'est : est-ce qu'un traitement anticancéreux est adapté ? S'il y a un traitement anticancéreux considéré par le patient et le médecin, vu que le traitement est mieux supporté que la chimiothérapie, nous avons tendance à le favoriser, même chez les patients état général dégradé. Mais nous n'avons pas de données, parce qu'ils étaient exclus.

M. le Pr DUFOUR.- Je pense que nous pouvons élargir. La tolérance, mise à part la toxicité cutanée (je partage l'avis de Bernard sur la nécessité d'un suivi avec un dermatologue), c'est une décision au cas par cas en fonction de l'état général du patient et de la première ligne, sachant que ces patients sont souvent MSI et il y a la possibilité bientôt d'immunothérapie ayant démontré une efficacité. Nous aurons un dossier un de ces jours. C'est une discussion de RCP, mais les ECOG 2 ne poseraient pas de problème. Au-delà, c'est plus discutable.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils sont exclus dans l'ATU.

Mme KONE, pour la HAS.- Effectivement, dans l'ATU de cohorte, ce n'était que les patients qui avaient un score ECOG 0 ou 1. C'était également le critère d'inclusion dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est difficile d'en sortir.

Le Dr BLONDON.- Je pense également que nous pouvons élargir.

M. le Pr GUILLOT.- Je pense qu'il faut élargir. La tolérance de la chimiothérapie est très complexe chez ce type de patients. En revanche, les deux thérapies ciblées sont relativement bien tolérées. Je crois qu'il y a une perte de chance pour les patients en 2. Après, la RCP décide. Mais les exclure formellement dans l'avis, c'est sévère.

M. le Dr BLONDON.- Tout à fait d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Mathilde pense que nous pouvons le rappeler dans la stratégie. C'est ce que dit Michel.

Pour le SMR, vous aviez tous l'air d'accord pour l'important.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il faut commencer par l'ISP, puis SMR et ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons sur l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ASMR est par rapport au comparateur de l'étude

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 20 voix

SMR important : 20 voix

ASMR III : 2 voix

ASMR IV : 18 voix

C'est un SMR important et une ASMR de niveau IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à tous.