

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 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 services, 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 75 mg (encorafénib) (CT-18782) Audition

Messieurs LAUNAY-VACHER, TROUILLER et Mesdames THERET et SAMALIN rejoignent la séance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On a le quorum. Le laboratoire est avec nous. Elisabeth, la commission siège sans lien, bien évidemment pour ce médicament.

M. Le Président.- Bonjour Messieurs dames. Merci de vous êtes libérer pour participer à cette audition. Avant de vous laisser la parole, nous allons écouter notre chef de projet.

Le Chef de projet.- Nous voyons aujourd'hui le BRAFTOVI®, encorafénib. C'est la base de ce médicament qui se présente en gélule dans ce cadre d'une audition des laboratoires Pierre Fabre, et concernant une extension d'indication dans le cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF^{V600E} ayant reçu un traitement systémique antérieur. L'AMM l'a positionné en deuxième ligne.

La commission connaît déjà le BRAFTOVI® pour une autre indication qu'elle a évaluée précédemment, il y a un an, dans le mélanome en association à un anti MEK, et aujourd'hui dans le cancer colorectal métastatique, lors de l'évaluation qui s'appuyait sur une étude pivot comparative en ouvert, qui a inclus un total de 665 patients qui ont été randomisés en trois groupes. Il y avait deux groupes expérimentaux : l'encorafénib était associé au betinutinib nantimac plus cetuximab, et le deuxième groupe expérimental, c'était l'encorafénib plus cetuximab, une bithérapie versus un groupe comparateur qui était soit le folfoxiri plus cetuximab, soit le irinotécan plus cetuximab.

A noter que l'AMM n'a pas retenu le triplé qui ne se compose par l'encorafénib, le betinutinib et le cetuximab, même s'il a démontré une supériorité par rapport au groupe comparateur, il y avait un surcroît de toxicité. L'AMM a été attribuée uniquement à la bithérapie l'encorafénib plus cetuximab.

Les critères qui étaient dans cette étude, si l'on se focalise sur le doublé versus le contrôle, versus le groupe comparateur qui était la chimio plus cetuximab, c'était la survie globale en critère hiérarchisé. Il y avait également le taux de réponse globale et la PFS, la survie sans progression.

Les résultats sur ces critères sont résumés dans la rubrique ASMR. Au final, la commission a retenu pour cette évaluation un SMR important dans toute l'indication de l'AMM, et en termes d'ASMR, elle a cité : prenant en compte les points suivants : premièrement, la démonstration dans une étude ouverte de la supériorité de l'association l'encorafénib cetuximab, par rapport aux associations inaudible 0.57.08 (bruits parasites) en termes de survie globale et de survie sans progression, avec des gains modestes en valeur absolue, 3 mois et 2,7 mois respectivement, critère secondaire hiérarchisé dans l'étude.

Le deuxième point, c'était le profil général de tolérance favorable en comparaison au groupe comparateur. C'était favorable pour le traitement expérimental, mais également elle a cité les trois points de limite.

- Le premier point, ce sont les limites méthodologiques de l'étude, notamment liées à la population incluse et au comparateur considéré comme non optimal pour l'ensemble des patients de l'étude.
- Le deuxième point, c'est le sur-risque de cancer cutané identifié uniquement sous encorafenib cetuximab. Il y avait 3,2 % de ces patients qui étaient atteints de ces cancers cutanés versus 0 % dans le groupe comparateur.
- Et le troisième point, c'était l'absence de données robustes de qualité de vie dans le contexte du cancer colorectal métastatique.

De ce fait, la Commission a considéré que cette association, cette thérapie, apporte une ASMR IV par rapport à un traitement par irinotécan cetuximab ou TOPOXIRI cetuximab. Elle n'a pas accordé d'ISP à cette association. Et au niveau de la place dans la stratégie thérapeutique, elle a considéré que cette association est un traitement de deuxième ligne, et plus, dans le cancer métastatique porteur de cette mutation BRAF^{V600E}.

Elle a souligné qu'en l'absence de données disponibles chez les patients ayant eu un score école II ou plus, les patients en état général altéré, la commission préconise, recommande que la décision d'instauration d'un tel traitement soit discutée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle a également recommandé une surveillance dermatologique régulière au cours du traitement qui doit être nécessaire. La population cible estimée pour cette indication était de 1 300 nouveaux patients par an.

Voilà pour le résumé du dossier.

M. Le Président.- Merci. On passe la parole au laboratoire Pierre Fabre.

M^{me} THERET.- Bonjour Monsieur le Président. Madame et Monsieur les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la transparence, merci du temps accordé pour cette audition. Je suis Nathalie THERET, je m'occupe de l'accès au marché pour Pierre Fabre France. Je suis accompagnée de Vincent LAUNAY-VACHET et de Jean-Baptiste TROUILLER pour Pierre Fabre, ainsi que du Docteur Emmanuelle SAMALIN.

Diapositive 3. L'objectif aujourd'hui est de parler de l'extension d'indication de BRAFTOVI® en association au cetuximab, dans le traitement du cancer colorectal métastatique BRAF^{V600E} muté chez les patients adultes ayant reçu un traitement systémique antérieur. Nous avons eu une ASMR IV, et nous venons d'aujourd'hui pour apporter tout l'éclairage à la commission, toutes les informations dont nous disposons pour revenir sur les critères qui constituent l'ASMR, à savoir la qualité de la démonstration, la quantité d'effets et la pertinence clinique de l'effet qui a été observé.

Le Docteur SAMALIN va revenir sur le besoin médical et la sévérité dans cette pathologie particulière, sur la méthodologie de l'essai et sur la pertinence clinique de l'effet observé. Je cède la parole à Madame SAMALIN.

M^{me} le Dr SAMALIN.- Bonjour à tous. Je suis le Docteur Emmanuelle SAMALIN. Je suis oncologue et je travaille à l'Institut régional du cancer de Montpellier, qui est un centre UNICANCER. Mon activité clinique principale repose sur la prise en charge des cancers digestifs. J'ai aussi une activité de recherche clinique comme investigatrice d'essai, mais aussi comme coordinatrice. Depuis 2018, je suis Présidente du groupe digestive d'UNICANCER et co-présidente du groupe PRODIGE avec les présidents du GR OCRE et de la FSCD. A ce titre mes liens d'intérêt sont nombreux et variés.

Page 5, le cancer colorectal BRAF muté représente environ 10 % des cancers colorectaux métastatiques, et la présence d'une mutation BRAF^{V600E} est associée à un pronostic péjoratif. Dans 20 à 30 % des cas, cette mutation est associée à une instabilité micro-satellitaire. Si la mutation BRAF^{V600E} agrave le pronostic des patients MSI, c'est le caractère MSS, donc stable, qui agrave le pronostic des patients des BRAF^{V600E} muté. Ce pronostic sévère se traduit par une survie globale significativement raccourcie par rapport aux patients qui n'ont pas à la mutation BRAF.

Sur une cohorte de plus de 500 patients traités en première ligne, la survie globale a été estimée à dix mois environ, versus 35 mois chez les patients qui n'avaient pas la mutation. Ces patients BRAF^{V600E} muté ont moins de chances d'accéder à une deuxième ligne, et lorsque c'est le cas, l'impact pronostic négatif de la mutation V600E de BRAF se confirme, avec une survie globale allant de 4,1 à 6 mois.

Page 6, la prise en charge de ces cancers BRAF mutés repose actuellement sur des recommandations de faible niveau de preuve, puisqu'il n'y avait pas jusqu'à l'étude BEACON CRC d'étude dédiée avec des traitements spécifiques à ce profil moléculaire, ces patients représentant un faible effectif et étant traité par défaut comme les patients RAS sauvages. En première ligne, la recommandation de l'utilisation du FOLFOXIRI plus bévacizumab chez les patients BRAF mutés est issue de l'analyse de sous-groupes post-hoc exploratoire des 28 patients BRAF mutés de l'étude TRIBE qui avait randomisé 508 patients entre le tri-chimiothérapie plus bévacizumab, le FOLFOXIRI et bi-chimiothérapie FOLFOXIRI plus bévacizumab.

Cette recommandation vient tout récemment d'être controversée par une méta-analyse publiée par la même équipe sur un plus grand nombre de patients BRAF muté, où c'est une bi-chimiothérapie plus bévacizumab qui leur serait plus favorable. Une mise à jour du thésaurus national de cancérologie digestive est d'ailleurs prévue dans ce sens prochainement.

Page 7, quelle est la force de BEACON ? Dans ce contexte de maladie au pronostic sévère et orpheline de traitements spécifiques, l'étude BEACON a été accueillie favorablement par les

cliniciens leur donnant accès à une thérapeutique ciblée. J'ai moi-même participé à cette étude en tant qu'investigatrice et inclue des patients.

Page 8, une étude BEACON est la première étude prospective randomisée de grande ampleur, avec plus de 600 patients randomisés évaluant un inhibiteur de BRAF dès la deuxième ligne et dédié à des patients qui ont un cancer colorectal métastatique BRAF^{V600E} muté. L'encorafénib est le premier inhibiteur de BRAF à avoir été évalué dans cette indication en phase II. En monothérapie, les inhibiteurs de BRAF ne sont pas efficaces, en grande partie à cause d'une boucle de rétro-contrôle sur le récepteur de l'EGF. Afin de bloquer la réactivation de la voie de signalisation BRAF MAP Kinase, l'association d'un inhibiteur de BRAF à un anti EGFR plus ou moins à un inhibiteur de MEK a été évalué d'abord dans des phases précoces et préliminaires pour en démontrer l'effet synergique, avant d'être évalué en phase III.

Le bras comparateur choisi a été une association irinotécan FOLFOXIRI plus cetuximab. Vous vous êtes posé la question de l'absence d'ancien jeu génique dans ce bras contrôle. D'une part, il n'y a pas de recommandation à partir de la deuxième ligne dans cette population, avec un niveau de preuve suffisant. Les patients éligibles à l'étude BEACON pouvaient être en deuxième ou troisième ligne, et le bévacizumab n'est pas recommandé ni utilisé au-delà de la deuxième ligne, contrairement au cetuximab.

D'autre part, le bras contrôle se devait d'être homogène sans laisser le choix du traitement à l'investigateur, afin de permettre aussi de juger de l'effet additionnel de l'encorafénib des bras expérimentaux.

Enfin, certaines contre-indications au bévacizumab peuvent limiter son utilisation, et ce dès la première année.

Page 9, le statut MSI est plus fréquemment associé aux cancers colorectaux métastatiques BRAF^{V600E} muté, et vous vous êtes demandé, en l'absence de stratification, si le déséquilibre de patients MSI en faveur du bras expérimental encorafénib plus cetuximab par rapport au bras contrôle n'était pas indirectement bénéfique aux résultats de survie globale observée.

Comme vous pouvez le voir sur le diagramme de gauche, le statut MSI améliore significativement le pronostic des patients BRAF sauvage, et son impact sur celui des patients BRAF muté n'est pas clairement démontré avec la définition d'un pronostic intermédiaire. C'est plus le caractère MSS, donc stable, qui aggrave le pronostic des patients BRAF muté, et dans l'étude BEACON, le pourcentage de patients MSS était plus important dans le bras expérimental, 71,4 versus 66,5 % dans le bras contrôle. Cette particularité prise en compte et avec des bras de traitement comparables, l'étude BEACON est positive sur la survie globale.

Page 10, l'association encorafénib plus cetuximab améliore significativement la survie des patients ayant un cancer colorectal métastatique BRAF^{V600E} muté par rapport au bras contrôle, avec 8,4 versus 5,4 mois de médiane de survie globale. Si le gain en valeur absolue représente quelques mois, le *hazard ratio* démontre un effet clinique pertinent et robuste, puisqu'il s'agit

d'une réduction du risque de décès de 40 %. Cet effet a été confirmé sur les dernières analyses d'août 2019, avec huit mois de recul supplémentaires. On a bien une confirmation de l'efficacité, un *hazard ratio* plus précis, l'intervalle de confiance plus restreint et un gain en valeur absolue de 3,4 mois par rapport au bras contrôle.

Les cliniciens sont convaincus de l'effet thérapeutique démontré par l'étude BEACON et utilisent actuellement l'encorafénib dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation, avec 42 patients inclus entre juillet et novembre, dont 22 sur les cinq dernières semaines. De ce fait, et je vais passer la parole à Vincent LAUNAY, le risque de cancer cutané secondaire n'apparaît pas comme un frein à l'utilisation de ce traitement, surtout s'il est surveillé, avec plutôt une signification positive d'un gain de survie obtenue.

M. LAUNAY-VACHET.- Bonjour Mesdames et Messieurs les membres de la commission. Je suis Vincent LAUNAY-VACHET, je directeur médical de Pierre Fabre Oncologie.

Dans la lignée de ce que vient de présenter Madame SAMALIN nous allons passer, si vous le voulez bien, à la diapositive 11 et apporter quelques détails sur le risque de cancer cutané secondaire. C'est un point que vous avez discuté, comme cela nous a été rappelé au début de cette réunion.

Tout d'abord, pour ce qui est de la prise en charge et du suivi en pratique clinique courante aujourd'hui, du moins en France, nous tenions à rappeler qu'il existe une collaboration déjà depuis de nombreuses années entre les dermatologues et les oncologues digestifs, les oncologues qui traitent les cancers colorectaux en particulier, du fait du suivi de la tolérance des autres traitements systémiques qui sont déjà utilisés couramment dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique.

Par ailleurs, il se trouve que ce risque de cancer cutané secondaire se manifeste par des types de cancers qui sont d'excellent pronostic et de traitement simple, une simple exérèse cutanée, comme c'est rappelé dans le RCP de BRAFOTOVI® de l'encorafénib. La survenue dans l'étude BEACON CRC de ces cancers cutanés secondaires ne nécessite ni interruption du traitement par encorafénib et cetuximab, ni réduction de la dose, ou modification de ce traitement. Il y a simplement une prise en charge cutanée qui est nécessaire. C'est quelque chose qui est assez connu et bien maîtrisé parce que c'est un effet classe des inhibiteurs de BRAF, quelle que soit l'indication de leur utilisation.

Nous pensons que l'impact de ce risque dans le temps en termes de pronostic doit d'être considéré comme mineur au regard de la gravité du cancer colorectal métastatique et de l'espérance de vie qui lui est associée.

Diapositive 12 pour vous proposer une synthèse.

Compte tenu du progrès thérapeutique cliniquement pertinent apporté par BRAFOTOVI® en termes de morbi-mortalité ; avec cette réduction importante de 40 % du risque de décès, qui se traduit, et vous l'avez soulevé, par une augmentation de la survie globale médiane de trois mois,

à mettre en perspective avec une survie globale médiane de l'ordre de cinq mois dans le bras de contrôle de l'étude BEACON, mais également d'un point de vue épidémiologique, dans les études que l'on a pu retrouver dans la littérature ; versus un comparateur qui est conforme à la pratique clinique à partir de la deuxième ligne de traitement ; avec une étude qui a une méthodologie robuste, pour cette toute première étude de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, dans cette maladie spécifique qu'est le cancer colorectal métastatique BRAF muté. C'est une maladie au pronostic sévère et qui jusqu'à présent était orpheline de tout traitement spécifique.

Enfin, nous pensons qu'au regard de la doctrine de la commission de la transparence, BRAFOTOVI® en association au cetuximab relève d'une amélioration du service médical rendu modéré, une ASMR III, par rapport à la prise en charge actuelle des patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique et porteur d'une mutation BRAF^{V600E}, ayant eu un traitement systémique antérieur.

Je vous remercie pour votre attention et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. Le Président.- Merci beaucoup. Il y a d'ores et déjà une question de Patrick DUFOUR.

M. le P^r DUFOUR.- D'abord, merci pour les présentations qui sont extrêmement claires. Tout d'abord, la commission a reconnu l'intérêt du produit puisqu'il y a un SMR important, et également le fait qu'elle apportait un plus parce qu'il y a un ASMR IV et pas V.

Après, vous demandez plus. La question que nous nous sommes posée, cela revient à l'une des diapositives de Madame SAMALIN, c'est la place du bévacizumab. Dans cette étude, il y a environ un tiers des patients qui n'ont pas eu de bévacizumab en première ligne, et qu'ils n'auront pas en deuxième ligne, puisque dans votre contrôle, il n'y a pas de bévacizumab.

Je veux bien entendre que ce n'est pas de la recommandation totale, mais la plupart des experts disent qu'il y a une place pour le bévacizumab chez les malades qui ont une mutation des BRAF^{V600E}. On a un peu de mal à comprendre pourquoi vous n'avez pas inclus la possibilité que les patients dans le bras contrôle aient du bévacizumab.

M^{me} le D^r SAMALIN.- Je vais répondre. Je vous remercie pour cette question. C'est vrai que nous n'avons pas de maîtrise sur la première ligne, même s'il y avait une recommandation stipulée dans l'étude BEACON de traiter les patients par bévacizumab en première ligne, nous n'avons absolument pas à la maîtrise de ce qu'ont reçu les patients avant l'inclusion dans l'étude randomisée. On ne peut que constater des résultats.

Après, comme je vous l'ai précisé, effectivement, il peut y avoir quelques contre-indications à l'utilisation du bévacizumab qui peut se voir dans cette situation de cancer colorectal métastatique, avec notamment tout ce qui est embolie pulmonaire, la chirurgie récente également peut être un frein, et certaines comorbidités. Après faire de la chimiothérapie en première ligne, même de l'identification, ce n'est pas un manque, même s'il y a une

recommandation. Je rappelais aussi dans mes diapositives que cette recommandation FOLFOXIRI plus cetuximab repose sur des analyses de très faible envergure, puisque dans l'étude TRIBE, je rappelle que c'est 28 patients BRAF mutés en analyse exploratoire et que ce bénéfice observé sur la survie globale du FOLFOXIRI plus cetuximab chez des patients n'était pas statistiquement significatif. Et d'autre part, le bras comparateur était du FOLFOXIRI plus cetuximab.

C'est vrai que c'est difficile de se baser actuellement sur des recommandations, et la preuve est qu'elles sont réunies en question encore aujourd'hui.

M. le Pr DUFOUR.- Oui, mais là, on ne se situe pas dans la discussion de la première ligne. On est sur la deuxième ligne. Là, je comprends bien que vous ne saviez pas ce qu'avaient ou les malades en première ligne, ce qui est un peu étonnant dans un essai thérapeutique, mais enfin, bon, soit. Mais il y a beaucoup de recommandations qui disent qu'il faut faire du bévacizumab chez les BRAF muté. C'est ce que vous avez publié en 2019 avec Michel DUCREUX. Je comprends mal.

M^{me} le Dr SAMALIN.- En deuxième ligne, là, vous me parlez du bras comparateur. Nous n'avons aucune donnée actuellement en deuxième ligne chez les patients BRAF mutés traités par bévacizumab. C'est-à-dire que même en analyse de post-hoc, ces données ne sont pas disponibles. On a simplement quelques données sur l'utilisation de l'aflibercept, mais il ne s'agit d'un poster, les analyses post-hoc, là aussi. Toutes ces recommandations, encore une fois, sont basées à propos d'étude qui on inclut tous les patients. Il y a les BRAF, mais il n'y a aussi les BRAF sauvages. C'est très compliqué d'inclure ces patients.

Après, l'étude BEACON, c'était deuxième et troisième ligne, et au-delà de la deuxième ligne le bévacizumab n'est pas recommandé. Le schéma TML, effectivement, est une option thérapeutique, mais ce sont les BRAF sauvages, on a plusieurs options de traitement, et au-delà de la deuxième ligne, le bévacizumab n'est pas recommandé, alors que les cetuximab, si.

Enfin, dernier argument, c'est l'étude de COPEX communiquée à l'oral qui n'est pas encore publiée, phase II randomisée qui a évalué une association d'un anti-BRAF sur une phase II randomisée, 100 patients BRAF mutés. Le bras contrôle, deuxième et troisième ligne, était irinotécan plus cetuximab avec 5,9 mois de survie global, observé en bras contrôle. Communication orale non encore publiée, c'est pour cela qu'elle n'a pas été citée dans la présentation.

M. le Pr DUFOUR.- Je veux bien entendre sur la troisième ligne, mais là, les deux tiers des patients étaient en deuxième ligne.

M^{me} le Dr SAMALIN.- L'effet additionnel de l'encorafénib cetuximab, je vous rappelle que les trois bras de randomisation : Bras contrôles, deux bras expérimentaux pour avoir un effet de l'encorafénib le bras contrôle se devait de contenir du cetuximab. Comment démontrer l'intérêt de l'encorafénib ? S'il y avait eu un bras contrôle ou un bras au choix de l'investigateur, qu'il avait eu du bévacizumab et pas d'anti-EGFR, comment aurions-nous pu démontrer cet effet bénéfique et additionnel de l'encorafénib ? Cela aurait été compliqué.

Je crois que l'idée, c'était aussi d'être un maximum homogène, avec une population vraiment le plus homogène possible.

M. le Pr^r DUFOUR.- Merci.

M. Le Président.- OK. Julien.

M. le Dr PERON.- Merci. Ma question porte aussi sur la performance du bras contrôle. Il y avait un choix qui a été laissé au choix de l'investigateur, c'est celui d'utiliser ou non du 5-FU en association avec l'irinotécan et le cetuximab. Pouvez-vous nous les commenté, parce que je ne suis pas sûr de complètement comprendre la raison de ce choix laissé à l'investigateur. Vous commentez sur la raison de ce choix laissé pour les conséquences que cela a pu avoir sur les performances du bras contrôle.

M^{me} le Dr SAMALIN.- Je peux peut-être laisser répondre le statisticien puisqu'on a une diapo là-dessus.

M. TROUILLER.- Oui. Effectivement, on a eu des analyses post-hoc qui ont montré dans le cadre de BEACON qu'encorafénib associé à cetuximab améliorent significativement de la survie globale et la survie sans progression, quelle que soit la chimiothérapie du bras contrôle. Il y a également un test du log GRANT qui a été effectué, qui compare l'efficacité entre les deux chimiothérapies du bras contrôle, et qui ne met pas en évidence de différences en termes de survie globale et de survie sans progression entre les deux chimiothérapies du bras de contrôle.

Un intervenant.- Cela ne répond pas vraiment à la question.

M. le Dr PERON.- Oui, cela répond très bien. Et par curiosité, la raison de ce choix laissé, parce que vous auriez pu le « fixer », que ce soit l'un ou l'autre d'ailleurs.

M^{me} le Dr SAMALIN.- Après, la raison dans la construction de l'étude, là aussi, c'est la possibilité en deuxième ligne, on a des études de deuxième ligne avec les anti-EGFR qui mettent en évidence un bénéfice de l'association FOLFOXIRI plus anti EGFR versus FOLFOXIRI. Les deux sont possibles. Sachant que les premières indications de cetuximab, c'étaient des patients prétraités par irinotécan. Et l'association du cetuximab reversait l'inefficacité d'irinotécan.

L'intérêt c'est surtout d'avoir une chimiothérapie à base d'irinotécan. L'association au 5-FU finalement c'est plus dans les habitudes de prescription. Mais le plus important, c'était de rester dans l'utilisation de l'association irinotécan plus cetuximab, à partir de la deuxième ligne.

M. le Dr PERON.- Merci.

M. Le Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires. Tu veux commenter certains points.

Le Chef de projet.- Je continue sur la même question sur l'irinotécan qui a été utilisé dans les traitements antérieurs. Il y a la moitié des patients qui étaient en échec à ce traitement. Après, on le réutilise en deuxième intention.

M^{me} le D^r SAMALIN.- Tout à fait. C'est ce que je disais, c'est quelque chose qui est démontré et connu depuis les années 2000 - 2004, c'est la première étude de l'anti-GEFR, l'étude BOND. Elle a clairement démontré qu'irinotécan plus cetuximab versus irinotécan était positive, et cela comprenait des patients prétraités par irinotécan. Il a été démontré le fait que la station à l'anti-GEFR reverse l'inefficacité et la résistance de l'irinotécan. C'est tout à fait cohérent que cela ait été utilisé en ce sens.

M. Le Président.- Très bien. Je vous remercie tous pour votre participation et les réponses à nos questions. Je vous remercie de vous déconnecter pour que l'on puisse poursuivre. Merci, bonne fin de journée.

M^{me} le D^r SAMALIN.- Merci à tous pour voir.

Messieurs LAUNAY-VACHER, TROUILLER et Mesdames THERETE et SAMALIN quittent la séance.

M. Le Président.- Patrick a été plus que pertinent.

M. le P^r DUFOUR.- C'est-à-dire que dans les réponses, nous n'avons pas plus d'éléments que la première présentation. Effectivement, c'est un peu difficile de dire que le bévacizumab n'a pas sa place alors qu'elle a publié le contraire dans un papier un an avant. Après, de dire : cela permet de mieux démontrer l'intérêt du BRAFTOVI®, dans ce cas, il fallait faire BRAFTOVI® plus cetuximab, versus cetuximab. Je ne comprends pas bien. On a mis IV, je trouve que c'est bien. Je reste sur cet avis.

M. le D^r PERON.- Juste pour rebondir sur cette question, ce n'est tout de même pas faux de dire qu'à l'époque où il n'y avait vraiment pas d'idée de lequel était le meilleur entre cetuximab et/ou bévacizumab, ce qui est moins vrai maintenant, bévacizumab s'est un peu plus imposé, en tout cas dans la pratique, c'est que si jamais il y avait eu un traitement au choix de l'investigateur, avec par exemple beaucoup de bévacizumab et le même effet démontré, on se serait naturellement engouffré dans la brèche sur : nous n'avons pas à la démonstration que c'est l'inhibiteur de BRAF qui apporte quelque chose, et c'est peut-être le cetuximab qui est bien meilleur. C'est comme cela qu'on nous le propose.

M. le D^r BLONDON.- Il y a tout de même une limite. Même si cela n'a jamais été démontré en clinique, mais nous voyons que les séries, les patients BRAF sont en très petit nombre et cela ne pourra jamais sortir, il y a théoriquement une raison pour laquelle le cetuximab n'est pas efficace chez les BRAF mutés. La mutation activatrice RAF est en aval dans la voie de signalisation. Et théoriquement, on n'attend pas d'efficacité du cetuximab chez les RAF, chez les RAS, bien entendu, mais chez BRAF également.

M. Le Président.- Patrick, tu as relevé la main, tu n'as pas de micro.

M. le Pr DUFOUR.- Non, pas du tout. C'est une erreur encore.

M. Le Président.- Bernard.

M. le Pr GUILLOT.- J'ai une question à Patrick, ou à Julien, ou à Hugues, sur cette charte du bérvacizumab, cela ne me tracasse. Dans le groupe le patient, il y a un peu plus de 60 % des patients qui ont eu dans les lignes précédentes, le bérvacizumab. Ceux-là, on ne voit pas pourquoi on les a remis sous bérvacizumab. C'est ma première question.

Après, j'ai relu l'ensemble des rapports qui avaient été faits et vous étiez tous les trois assez d'accord sur un ASMR III. Et la discussion en commission nous a fait changer d'avis, puisque le vote a été très majoritairement sur le IV. Mais on a une survie globale qui est démontrée, la durée n'est pas très longue, mais on a appris que dans le cancer colorectal, on fait des progrès de trois mois en trois mois. Je ne suis pas certain que le IV ne soit pas un peu sévère dans la démonstration qui est donnée.

Leur schéma est toujours compliqué. C'est-à-dire qu'ils font le triplet, ils regardent si le triplet marche. Si le triplet marche, ils regardent ce qu'il se passe avec le doublet, sur le problème statistique, c'est un peu compliqué, mais ils respectent les règles du jeu. Je pense que le IV était plutôt sévère. La démonstration sur une pathologie qui est rare, ce n'est pas moi qui vais vous l'apprendre. Il me semblait que le III n'était pas scandaleux.

M. le Pr PERON.- Je suis personnellement assez d'accord et c'était l'objet de mon rapport initial. Je ne suis pas complètement convaincu, mais j'ai trouvé le III assez logique, sachant que c'est une amélioration. C'est-à-dire que cela ne l'a pas changé du tout au tout l'histoire naturelle de ces maladies très graves, cela reste une maladie grave, mais c'est une amélioration évidente de la qualité de la prise en charge, un traitement qui est plus efficace en survie globale et qui est moins toxique, rappelons-le.

M. le Pr GUILLOT.- Oui, c'est clair, surtout chez ces patients.

M. le Pr PERON.- Je trouve cela logique.

M. Le Président.- Cela répond en partie à la question de Françoise. Tu viens de dire moins toxique, donc tu considères que de ce côté, la balance va en sa faveur.

Mme le Dr DEGOS.- Comme tout le monde, j'oscille entre III et IV et je trouve que la tolérance, c'est plutôt du côté de III

M. le Dr BLONDON.- Je suis assez d'accord, comme dans mon rapport. Même si effectivement il y a de petites incertitudes concernant le groupe comparateur, il y a des petits défauts dans l'étude. C'est un progrès, c'est aussi un changement de concepts physiopathologiques très important, puisque ce n'est pas une chimiothérapie cytotoxique qui est la base du traitement. C'est tout de même la première fois.

Jusqu'à présent, les biothérapies étaient adjonctive à la chimiothérapie cytotoxique dans les cancers digestifs. C'est la première fois que l'on a un traitement de biothérapie seul qui démontre une efficacité en survie globale. Cela mérite d'être valorisé.

M. Le Président.- Un dernier tout petit commentaire de Patrick.

M. le Pr^r DUFOUR.- Simplement, j'avais mis dans mon rapport que c'était important, mais c'était plutôt IV à cause du bras comparateur. Ce qu'a dit Hugues tout à l'heure est tout à fait vrai. C'est-à-dire que dans les BRAF^{V600E} muté, en principe, ils sont nettement moins sensibles au cetuximab. On compare quelque chose qui marche à quelque chose qui ne marche pas, et on trouve que c'est mieux, mais ce n'est pas un scoop.

Par contre, ces patients, qu'est-ce que cela donnerait si on leur donne du béravizumab en deuxième ligne alors qu'ils ne l'ont pas eu en première ligne ? Nous n'avons pas la réponse. C'était cela mon questionnement.

M. Le Président.- Il faut que l'on arrête. La question finalement c'est de III ou IV. Il y a certainement des avis qui basculent entre les deux, qui hésitent entre les deux. C'était aussi un peu la conclusion du bureau. On était plutôt que IV, mais nous avions bien évoqué l'hypothèse du III, avec une réserve dont nous avons un peu parlé finalement à la discussion, ce n'est qu'il n'y avait pas de données de qualité de vie. C'est ce qui nous faisait plutôt basculer pour le IV, mais tout est discutable. Je propose que l'on vote, si Mathilde est d'accord entre III et IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La demande précise du labo, c'était cela de toute façon.

M. le Pr^r PERON.- Juste pour rebondir, il y avait bien des données de qualité de vie dans l'étude.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Mais pas démonstrative.

M. Le Président.- Pas terrible.

M. le Pr^r PERON.- Je n'en ai jamais vu en oncologie.

M. le Pr^r CLANET.- Pas comme d'habitude, c'est toujours exploratoire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En oncologie, parce que ce n'est pas le cas partout.

M. Le Président.- On en a de plus en plus, et je pensais, un peu à tort, qu'il y en avait habituellement en cancérologie.

Un intervenant.- Pas en onco.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ils demandent un III par rapport à la prise en charge actuelle, sachant qu'il faudra aussi vous prononcez si ce n'est pas plutôt un III par rapport au comparateur de l'étude, évidemment.

M. le Pr^r CLANET.- Qu'a-t-on mis pour le IV ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Par rapport au comparateur de l'étude, c'est vos pratiques de reconnaître une amélioration à partir des données cliniques.

M. le Pr^r CLANET.- Ce sera pareil. ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, il faudra préciser III par rapport au comparateur de l'étude.

M. Le Président.- C'est ce que l'on avait mis. Simplement, on change le niveau d'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. OK. On vote comme cela.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 6 voix favorables au maintien d'une ASMR IV et 11 voix favorables au passage d'une ASMR III.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une ASMR de niveau III par rapport au comparateur de l'étude. Et on a des observations à vous montrer.

Le Chef de projet.- Elles ne sont pas énormes. C'est le détail dans l'écriture de l'ASMR qui va changer maintenant, puisque vous avez opté pour un III. On avait cité les valeurs absolues concernant les performances du produit, notamment pour la survie globale et la survie sans progression. On avait mis 3 mois et 2,7 mois. La firme souhaite avoir les *hazard ratio*, on trouvait que les *hazard ratio*, cela faisait un grand tout pour ne pas dire grand-chose par rapport à ce que l'on avait mis avant. On les a passées en réunion de bureau et nous vous proposons de maintenir notre écrit, même si l'on change la note d'ASMR. On pourra éviter de mettre le mot modeste, mais on pourra donner au moins les valeurs de la survie globale et la survie sans progression avec les valeurs 3 mois et 2,7 mois, sans donner de détails sur les *hazard ratio*. Ça, c'est pour le premier commentaire.

Après, sur les limites méthodologiques, nous avons une question qui se pose sur cette toxicité cutanée. On avait bien constaté qu'il y a 3,2 % de cancers cutanés qui sont constatés lors d'une étude qui a été relativement courte. Et là, selon la proposition du bureau, c'est de dire que la toxicité rapportée en termes d'augmentation du risque de cancer cutané a été de 3,2 % versus 0 %. Ce sont des formulations qui changent, mais pas grand-chose sur le fond, si vous êtes d'accord.

M. le Président.- Bernard, tu es d'accord ?

M. le Pr^r GUILLOT.- Oui, je le signalais. En plus, ils le reconnaissent, ils proposent aussi la surveillance, il n'y a pas de souci. Mais la proposition me paraît très bien.

M. le Pr^r DUFOUR.- Une petite question, connaît-on l'origine géographique de ces patients qui ont eu des cancers cutanés ?

Le Chef de projet.- L'étude est internationale.

M. le Pr^r DUFOUR.- Justement, sait-on si ce n'était pas plus en Australie ?

M. le Pr^r GUILLOT.- Non, mais on observe chez tout le monde. Cela s'explique très bien par les voies de signalisation.

M. le Pr^r DUFOUR.- Ce ne serait pas à l'exposition ?

M. le Pr^r GUILLOT.- Non, c'est très rapide, cela survient dans les trois mois qui suivent le début du traitement. C'est sûr que si l'on a par ailleurs un facteur de risque, cela augmente, mais c'est vraiment un effet classe avec un rationnel physiopathologique tout à fait connu.

M. le Dr^r BLONDON.- Et, comme nous l'avions dit précédemment, c'est vrai que ce risque paraît futile par rapport au pronostic spontané qui est épouvantable de ce cancer.

M. le Pr^r GUILLOT.- On est d'accord, Hugues, mais je trouve que cela fait vraiment désordre de laisser quelqu'un avec un spino qui grossit, qui éventuellement pourra gêner en plus.

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

M. le Pr^r GUILLOT.- Après ce qu'on propose n'est pas très drastique, et effectivement, dans la réalité, c'est souvent ce qui est fait.

M. Le Président.- Ce sera fait selon le problème posé.

M. le Dr^r BLONDON.- Je voulais juste dire que ce n'est pas la peine d'insister sur ce point.

M. le Pr^r GUILLOT.- On est d'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Bien, c'est bon. Deux petites choses, êtes-vous d'accord pour qu'il soit adopté, sachant que si cela va, nous pouvons garder exactement le même argumentaire, c'est-à-dire la démonstration de l'OS, le profil de tolérance qui vous a fait basculer plutôt sur du III, mais laisser les limites méthodologiques, les risques de cancer et l'absence de données sur la qualité de vie. C'est une histoire d'appréciation, plus que d'arguments qui changent. Si vous êtes d'accord, on laisse le libellé tel quel.

M. Le Président.- Cela me va, y a-t-il des oppositions ? Non. On l'adopte sur table avec le même libellé.

Index

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

betinitunib, 3	GR OCRE, 4
betinitunib nantimac, 3	log GRANT, 9
BOND, 10	PRODIGE, 4
COPEX, 8	score ecoke II, 3
d'ancien jeu génique, 5	

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