



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 2022

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. CABOMETRYX - Examen – Extension d'indication

(Julien Hadoux rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voir le dossier de CABOMETRYX, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite nous vous laisserons la parole, puis au Professeur Sylvie Chevret pour l'évaluation méthodologique. Nous aurons ensuite une contribution de l'association Vivre sans thyroïde.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Monsieur Peron ne peut pas assister à ce dossier compte tenu de ses liens, mais il n'est pas connecté. On a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Hadoux en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité CABOMETRYX en comprimé pelliculé aux dosages 20 milligrammes, 40 milligrammes et 60 milligrammes sur les listes sécurité sociale et collectivités dans le cadre de son extension d'indication obtenue le 29 avril 2022 en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

Pour cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant les comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication, donc chez les patients atteints de carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique réfractaire à l'iode radioactif et en progression, en première intention il existe deux options thérapeutiques que sont NEXAVAR (sorafénib) ou LENVIMA (lenvatinib). LENVIMA a également été positionné par la CT lors de son examen en 2015 comme un traitement de deuxième intention chez les patients en échec à NEXAVAR. En cas d'échec ou progression sous lenvatinib et sorafénib, actuellement il n'y a pas d'alternative.

Sur cette slide, vous trouverez les dernières recommandations européennes ESMO, qui préconisent désormais le CABOMETRYX en deuxième ligne après le sorafénib ou le lenvatinib en première ligne.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose sur une étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle et comparative versus placebo. Dans cette étude, concernant le protocole, il y avait deux critères de jugement principaux qui ont été analysés avec une répartition du risque alpha entre les critères permettant ainsi de conclure indépendamment sur chacun des deux critères de jugement principaux.

Concernant le premier critère de jugement principal, qui était le taux de réponse objective évalué par un CRI sur la population OITT, qui correspond à une population ITT modifiée

correspondant aux 100 premiers patients inclus dans l'étude, la supériorité n'a pas été démontrée en termes de TRO, avec 15 % dans le groupe cabozantinib et 0 % dans le groupe placebo, soit une différence de 15 % entre les deux groupes et une p value non significative au seuil alpha bilatéral prédéfini de 1 %.

Sur le deuxième critère de jugement principal, qui était la survie sans progression évaluée par un CRI sur la population ITT, la supériorité du cabozantinib par rapport au placebo a été démontrée avec une médiane de survie sans progression qui n'a pas été atteinte dans le groupe cabozantinib et qui a été de 1,9 mois dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,22 et une p value significative.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquents ont été les diarrhées et les érythrodysesthésies palmoplantaires, l'hypertension, la fatigue et l'augmentation des transaminases. Les événements indésirables graves ont été majoritaires dans le groupe cabozantinib, avec 34 % versus 29 % dans le groupe placebo respectivement. On note également plus d'événements indésirables de grades 3 et 4 et plus d'arrêts de traitement dans le groupe cabozantinib par rapport au placebo. Par rapport aux événements indésirables mortels, donc les événements indésirables de grade 5, ils ont été considérés comme non liés au traitement selon les investigateurs, mais il y a quand même eu un décès par embolie pulmonaire et un décès par hémorragie artérielle.

Concernant les points de discussion que nous avons relevés, il y a :

- le gain de médiane en survie sans progression qui est non quantifiable étant donné que la médiane de survie sans progression a été non atteinte dans le groupe cabozantinib ;
- l'absence de démonstration de gain sur la survie globale étant donné que le critère de jugement secondaire était exploratoire, sans contrôle de l'inflation du risque alpha ;
- le choix du comparateur placebo qui est discutable, notamment pour le sous-groupe de patients traités préalablement par sorafénib, pour lequel le lenvatinib aurait pu être un comparateur.

Je tiens à préciser que 63 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par lenvatinib. 60 % avaient reçu un traitement antérieur par sorafénib et 24 % avaient précédemment été traités par le sorafénib et le lenvatinib. Tout cela est à mettre en balance avec la pratique clinique française, dont le Docteur Julien Hadoux vous parlera juste après, mais qui précise que le lenvatinib est maintenant quasiment exclusivement utilisé en première ligne de traitement.

Il y a également des limites de transposabilité des résultats, sur lesquelles il reviendra également, ainsi que la qualité de vie qui est exploratoire, et la toxicité plus marquée dans le groupe cabozantinib que dans le groupe placebo.

Concernant les experts pour ce dossier, nous avons donc le Docteur Julien Hadoux, oncologue à l'Institut Gustave Roussy, et le Professeur Sylvie Chevret, qui ont travaillé sur ce dossier. Nous avons également une contribution de l'association Vivre sans thyroïde. Je vais maintenant laisser la parole aux experts pour leur rapport.

Pierre Cochat, Président.- Monsieur Hadoux, c'est à vous en cinq minutes à peu près pour que nous ayons du temps pour vous poser des questions après. C'est ce qui est important.

Julien Hadoux.- Oui, j'essaie de faire rapidement. Nous nous voyons donc pour le cabozantinib en deuxième ligne. Sur la pathologie, le cancer thyroïdien différencié réfractaire, on parle des cancers de souche folliculaire, donc pas des cancers médullaires de la thyroïde ni des cancers anaplasiques. En termes d'épidémiologie, on a 10 % des cancers thyroïdiens qui vont être métastatiques. La survie globale à 10 ans est de 65 % au stade métastatique. Par contre, pour des patients qui vont être réfractaires à l'iode, c'est-à-dire qui ne fixent plus l'iode ou qui progressent après un traitement par l'iode, on a des survies globales médianes qui sont inférieures. On est à 3-4 ans en première ligne et de l'ordre de 2-3 ans de survie globale médiane en deuxième ligne, pour vous donner un petit aperçu du pronostic.

On a parlé de la stratégie thérapeutique. Vous voyez que sur l'ESMO, ce qui est bien précisé à chaque fois, c'est qu'on traite uniquement les patients qui ont une maladie progressive ou symptomatique avec des lésions multiples. Les patients qui ont des lésions isolées, oligométastatiques, sont traités par traitements locorégionaux. Il y a donc une sélection des patients les plus graves pour les différents traitements systémiques.

Dans la stratégie thérapeutique, comme je l'avais écrit dans le rapport, en première ligne on utilise très majoritairement en France le lenvatinib. Il y a le sorafénib qui a l'AMM, mais je pense que ce n'est quasiment plus utilisé. Pourquoi ? C'est parce que le taux de réponse est inférieur à celui du LENVIMA et parce que la PFS aussi dans l'étude de phase 3, était inférieure à celle du lenvatinib puisqu'on était à 11 mois versus 18 mois. On va donc être, en deuxième ligne, dans une situation majoritairement post-lenvatinib en France.

Pour les comparateurs cliniquement pertinents, je pense que cela dépend de plus en plus de l'analyse moléculaire qui est faite et qui est systématique chez tous les patients réfractaires qui ont besoin d'un traitement en France, avec principalement trois situations où il y a des drivers oncogéniques :

- la mutation BRAF avec 40 % des patients ;
- la fusion NTRK avec 2 % à 3 % des patients ;
- la fusion RET avec 5 % à 10 % des patients.

Pour les 50 % de patients qui n'ont pas de driver oncogénique, il n'y a finalement pas de comparateur cliniquement pertinent. Il y avait une étude du pazopanib en phase 2 dans le réseau THTHYREF où on avait un taux de réponse de 35 % et une PFS à 12 mois, mais il n'y a pas d'AMM et pas de remboursement.

Pour les patients avec anomalie moléculaire, on a le dabrafénib-tramétinib, toujours hors AMM et hors remboursement. On a 30 % de réponse et 15 mois de PFS dans l'étude de phase 2 qui a été publiée. Pour les patients avec fusion NTRK, c'est basé sur de petits effectifs et il y a une AMM européenne mais il n'y a pas de remboursement en France. Les taux de réponse sont quand même intéressants, de 50 % à 70 %, avec des PFS à 20-24 mois. Pour les fusions RET, de même ce sont de petites populations et il n'y a pas de remboursement en France, avec un taux de réponse de 79 % et des PFS à 20-25 mois. Ce sont un peu les

comparateurs cliniquement pertinents en sachant qu'il n'y a aucun remboursement et que pour certains médicaments, l'accès est particulièrement difficile en France.

Je vous ai fait un petit tableau récapitulatif de ce que nous avons. Il y a des AMM européennes pour les NTRK et pour le selpercatinib, mais encore une fois pas de remboursement en France, donc on passe par les essais cliniques ou par les accès compassionnels. Nous n'avons clairement pas d'alternative simple.

Au niveau de la représentativité de la population étudiée, je pense qu'elle a été particulièrement sélectionnée pour correspondre à ce qu'on va faire en pratique clinique. Ce sont des patients qui ont un cancer réfractaire prouvé, qui ont des maladies évaluable, qui sont progressifs après un premier traitement, donc nous avons tous les critères pour être sûrs que c'est vraiment une population qui nécessite un traitement de deuxième ligne. Il y a deux tiers des patients qui sont prétraités par LENVIMA. En France, je dirais que nous sommes plutôt à 80 % ou 90 %. Le choix du comparateur me semble adapté puisque finalement on n'avait pas d'alternative thérapeutique dans cette population au moment où l'étude a été faite.

En termes de pertinence clinique du critère de jugement principal, qui est le taux de réponse comme coprimaire, je n'ai pas compris pourquoi ils avaient fait cela. Je serais intéressé d'avoir l'avis du Professeur Chevret. Je pense que c'était pour pouvoir conclure plus vite. La PFS, cela me paraît cliniquement pertinent puisque ce sont des cancers qui ont une survie globale prolongée et que souvent, la différence de survie globale peut être rattrapée par un crossover. En termes de quantité d'effet, on a une PFS à 11 mois dans le bras cabozantinib et c'était équivalent à ce qui a été obtenu en première ligne avec le sorafénib dans l'essai DECISION, donc cela me semble être un résultat de survie sans progression qui est significatif et pertinent cliniquement.

En termes de tolérance, c'est le profil typique des inhibiteurs multikinases à activité anti-VEGF donc ce sont des choses que l'on connaît bien puisqu'on les utilise pour les cancers thyroïdiens. Le seul petit point d'attention, ce sont les patients avec des anticoagulants, qui étaient exclus de cette étude mais qui ne seront pas exclus dans la vraie vie. Il y aura donc potentiellement un peu plus de risque de saignement lié aux anticoagulants. Je vous ai remis ici des études qui ont été présentées en congrès cette année sur les sous-groupes. Ce qui est montré, globalement, c'est qu'il y a toujours un avantage du cabozantinib par rapport au placebo quelle que soit l'histologie, que ce soit le carcinome papillaire, folliculaire ou indifférencié.

Je vous ai mis aussi, et je pense que c'est intéressant pour évaluer le bénéfice en France, les données en fonction de si les patients ont eu du sorafénib en première ligne ou du lenvatinib en première ligne. On a toujours un bénéfice, quel que soit le sous-groupe, avec peut-être une survie sans progression médiane qui est un peu moindre chez les patients qui sont prétraités par lenvatinib. Quelle que soit la durée de prétraitement par lenvatinib, il y a toujours un avantage. Bien sûr c'est de l'étude de sous-groupe, mais cela montre que même pour les patients français qui sont majoritairement prétraités par LENVIMA, on a un bénéfice par rapport au placebo.

Il faut noter aussi que le groupe placebo, c'est 1,9 mois de survie sans progression, donc ce sont clairement des patients qui n'avaient pas un bon pronostic qui ont été traités dans cette étude, donc des patients qui ont vraiment besoin d'un traitement systémique.

En conclusion sur l'apport thérapeutique du médicament, concernant l'impact sur la morbimortalité, je dirais qu'il y a un impact sur la morbidité mais que sur la mortalité nous n'avons pas de différence en survie globale. Il n'y a pas d'impact sur l'organisation des soins puisque ce sont des patients qui vont être majoritairement suivis en ambulatoire. C'est ce dont on a l'habitude dans les cancers thyroïdiens. Concernant l'impact sur la qualité de vie je dis « non », puisqu'il y a quand même un profil de tolérance un peu délicat et qu'il va falloir gérer.

Concernant la place du médicament évalué en stratégie thérapeutique, je pense que c'est à proposer en deuxième ligne en particulier pour les patients qui n'ont pas de driver oncogénique, et c'est ce qui est déjà fait en pratique en RCP TUTHYREF.

La population cible susceptible de tirer un bénéfice du traitement, pour moi, est la même que celle de la population de l'étude parce que je trouve qu'elle est bien sélectionnée, et on voit avec le bras placebo que ce sont des patients qui ont une maladie agressive.

Les recommandations particulières, c'est d'organiser un suivi type lenvatinib, en tout cas ITK à activité anti-VEGF, avec une consultation précoce à J25 pour évaluer la tolérance et pour pouvoir baisser la dose rapidement. Ensuite, on recommande J30, J60 et J90 et tous les trois mois ou plus en fonction de la tolérance, avec un suivi de la tension artérielle à domicile, la bandelette urinaire, une consultation cardiologique tous les 6 mois en plus de la biologie standard. Ce qu'il faudrait, c'est qu'il y ait un livret d'information pour les patients pour qu'ils puissent connaître leurs effets secondaires et les règles hygiéno-diététiques à respecter. Je pense que ce serait important pour le suivi.

Je suis à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président Très bien, merci beaucoup. Auparavant, nous allons écouter Sylvie Chevret et l'association.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Sur un plan méthodologique, j'ai été sollicitée pour répondre à deux questions principales. La première concernait justement le fait que le schéma de l'étude était randomisé avec un déséquilibre 2 pour 1 en faveur du cabozantinib. Je pense que cela a été fait pour améliorer l'adhésion des cliniciens et des malades au protocole, puisque il y a un déséquilibre en faveur du traitement expérimental contre le placebo. Cela ne pose pas de problème.

Deuxièmement, comme on vous l'a dit, il y avait deux critères principaux : la réponse globale et la PFS. Ce ne sont pas des cocritères principaux puisque comme l'a dit le chef de projet, ils ont distribué le risque alpha entre les deux critères en mettant un risque alpha à 1 % sur le premier et à 4 % sur le deuxième. Par conséquent, et c'est peut-être une réponse au Professeur Hadoux, ils pouvaient conclure positivement à la significativité de l'essai en faveur de leur traitement si au moins l'un des deux critères était positif alors que s'ils n'avaient pas

distribué le risque alpha entre les deux cocritères, il aurait fallu que l'essai soit positif sur les deux critères.

Bien leur en a pris puisque comme on vous l'a dit, l'essai est négatif sur le premier critère principal et c'est peut-être une question que j'ai à l'expert si je peux me l'autoriser. Il y a une différence entre ce qu'ils ont attendu en taux de réponse avec le traitement, puisqu'ils attendaient 35 %, et ce qu'ils ont observé puisqu'ils n'ont observé que 15 % de réponse sur ce critère. C'est quand même beaucoup moins. C'est moins de la moitié. Cela m'a étonnée.

La conséquence que cela a est assez inhabituelle et à mon avis leur justification est un peu étrange. Comme le nombre de calculs aboutissait à des effectifs différents, ce qui est habituel quand on fait un essai avec deux critères et qu'on calcule un effectif sur chacun, il fallait 100 sujets sur le premier et 300 sujets sur le deuxième. Je pense qu'on inclut toujours le maximum des deux et l'analyse est faite sur l'ensemble de la cohorte. Eux on a distingué deux populations d'analyse, même si après en analyse de sensibilité ils ont quand même confirmé sur le total. Ils ont analysé les 100 premiers de manière consécutive sur la réponse et le reste sur l'ensemble.

Effectivement, sur la réponse ce n'est pas significatif et je reviens à l'expert. Je ne suis pas sûre d'avoir compris comment avec un taux de réponse aussi faible, en tout cas beaucoup plus faible que celui attendu, on arrive à montrer quand même une différence aussi importante que celle qui est observée, puisque c'est le contraire sur la PFS. Ils attendaient un HR à 0,60 et c'est de l'ordre de 0,20, donc c'est énorme.

J'étais aussi inquiète par le fait qu'il y avait beaucoup de censures précoces sur les courbes qui étaient montrées dans le dossier initialement. En fait, c'est parce que ce sont des malades qui étaient inclus depuis peu au moment où ils ont fait l'analyse. Ils ont actualisé les courbes sur la population complète cette fois-ci des 259 patients qui ont été randomisés en février, et donc sur cette population complète, on retrouve encore des censures précoces liées au fait qu'il y a toujours des patients qui ont été inclus relativement peu de temps avant l'analyse.

Souvent, ce qui est dit, c'est que quand on fait un arrêt trop précoce de l'étude, on peut, par malchance, du fait de l'imprécision qu'on a sur les petits effectifs, surestimer la différence qui existe entre les bras. Cela ne semble pas être le cas ici puisque cette analyse confirme complètement l'allure des courbes alors qu'elle porte sur des échantillons différents. Ce qui m'interpelle le plus, c'est la différence entre l'effet observé sur la réponse et l'effet observé sur la PFS. C'est tout.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous allons écouter l'association Vivre sans thyroïde.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- On l'a présentée ce matin donc je ne vais pas y revenir. Ils ont essayé de collecter des témoignages de patients traités par CABOMETYX. Ils ont été un peu déçus puisqu'ils sont passés par TUTHYREF en essayant de les contacter et ils n'ont eu que trois retours, donc c'est assez succinct. En gros, ils militent pour introduire cette nouvelle thérapeutique dans l'arsenal, dans l'indication. Sur les retours qu'ils ont, ils ont des retours positifs, notamment des gens qui étaient traités par LENVIMA ou par pazopanib et qui constatent moins d'effets secondaires et une efficacité. En gros, c'est élargir l'arsenal thérapeutique pour augmenter les choses.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous avons une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux questions. Ma première question fait tout à fait écho à ce que vient d'exprimer Sylvie Chevert. Je suis très frappé par la modicité du taux de réponse, qui est de 15 %, et le fait que les courbes de DFS sont très séparées. Cela veut-il dire que cette grosse séparation est uniquement drivée par ces 15 % de répondeurs ou est-ce qu'il y a un effet de frénation, même s'il n'y a pas de réponse selon les critères RECIST ? C'est la première question, mais qui en fait est une répétition de la question de Sylvie Chevert.

Ma deuxième question a à voir avec les drivers. Dans cet essai, est-ce que le fait de ne pas avoir de driver, que ce soit RET, NTRK, était un critère d'exclusion ou est-ce qu'ils ont été inclus ? S'il n'y a pas eu d'écramage, est-ce que le médicament a un effet intrinsèque sur certains drivers ?

Julien Hadoux.- Merci pour ces questions. Ce qu'il faut voir par rapport au taux de réponse, c'est qu'ils voulaient 35 % de réponse dans le bras cabozantinib, ils ont eu 15 %. Après, quand on regarde le waterfall plot, il y a 80 % des patients qui ont une diminution de la tumeur quel que soit le pourcentage. En fait, il y a quand même des réponses objectives même si elles sont infra-RECIST. Elles sont classées comme stabilisation.

Le deuxième élément est que la population est sélectionnée pour avoir une maladie progressive. C'est un élément important dans les cancers thyroïdiens. On prend toujours des patients qui ont une maladie progressive, donc une stabilisation permet de bloquer la progression et on peut très bien avoir des taux de réponse assez faibles, et c'est ce qu'on voit beaucoup dans les tumeurs endocrines, mais avec des avantages en survie sans progression.

Le fait que le bras placebo ait 1,9 mois de survie sans progression médiane montre que la population a vraiment été sélectionnée comme étant progressive après antiangiogénique. Si on prend des patients qui sont métastatiques sans traitement et qu'on les prend progressifs, la progression va probablement être un peu plus lente et la maladie moins agressive que quand on les prend en progression après le premier traitement systémique. Cela ne m'étonne pas que la survie sans progression médiane du bras placebo soit faible et qu'il y ait cette différence de PFS, même avec des stabilisations.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- En fait, votre question sur le fait qu'il y avait deux critères, c'est qu'ils n'auraient pas dû choisir la réponse comme critère principal ? C'est cela ?

Julien Hadoux.- Moi, j'ai l'impression qu'ils ont fait cela pour conclure plus vite, mais je n'ai pas bien compris l'avantage.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- C'est contradictoire avec ce que vous venez de nous dire parce que si vous pensez qu'ils allaient conclure plus vite, c'est qu'on pense que l'effet sur la réponse sera majeur.

Julien Hadoux.- Ils ont peut-être été surpris parce que les patients ayant été traités pour deux tiers par LENVIMA avant, je pense que c'est ce qui explique que le taux de réponse soit plus faible que ce qui était attendu. En fait, si on prend les antiangiogéniques, il y a un peu les antiangiogéniques d'ancienne génération, qui sont faiblement ou un peu moins fortement

antiangiogéniques, comme sorafénib, et après il y a les nouvelles générations, LENVIMA et cabozantinib, qui ont une activité antiangiogénique plus forte, avec des IC50 sur le VEGF qui sont beaucoup plus faibles.

On a l'impression que quand on enchaîne un faible puis un fort on garde des taux de réponse au fur et à mesure des lignes, mais si vous enchaînez deux antiangiogéniques forts, en termes de taux de réponse, c'est moins bon. Je pense que c'est ce qu'il s'est passé. Ce sont les deux tiers de LENVIMA.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Et pour les drivers ?

Julien Hadoux.- Au moment où ils ont fait l'étude, cette histoire de drivers était encore très balbutiante. Les études NTRAK et RET étaient en cours, donc en fait il n'y a pas eu de sélection. Sur l'effet propre des antiangiogéniques sur les drivers, c'est une très bonne question dont j'espère que nous aurons un jour la réponse en analysant notre cohorte nationale de la base de données TUTHYREF entre autres.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. J'ai une question de Béotien. Je suis interniste et finalement, on utilise des critères qui sont imparfaits, cela a été largement évoqué. Ce sont souvent des critères intermédiaires que l'on imagine être des surrogates sur quelque chose de plus dur, comme la survie tout court.

Finalement, je me pose la question suivante. Pourquoi n'ont-ils pas adjudiqué a priori sur une supériorité d'un critère sur un autre, sur cette colinéarité, cette association, plutôt que de mettre deux critères d'emblée avec une gestion de l'inflation du risque alpha ? Vous voyez, avec le taux de réponse versus la PFS, est-ce qu'il n'y a pas quand même une subordination l'un sur l'autre sur un critère qui serait plus pertinent qu'un autre ? Si oui, pourquoi ne sont-ils pas partis sur ce critère immédiatement ?

Je ne sais pas si je suis complètement clair. La relation entre le taux de réponse et la PFS n'est pas très connue. C'est bien ce dont nous discutons actuellement. C'est la question de savoir comment ce lien se construit sur un versant modélisation. Si ce lien n'est pas connu, il y a une pertinence clinique. S'il y a une pertinence clinique, pour vous, quel est le meilleur critère ? Je ne sais pas si je suis clair.

Julien Hadoux.- Si. Pour moi, le critère clinique le plus pertinent est la PFS. Après, je pense que le taux de réponse est intéressant quand on est à plus de 30 % voire plus de 50 % de taux de réponse parce qu'on se dit qu'on a un traitement qui est très sélectif. En fait, quand on regarde les inhibiteurs sélectifs de drivers, que ce soit en cancérologie thyroïdienne ou autre, vous avez des taux de réponse qui sont à 50 % ou 70 %.

Je pense que c'est à ce moment-là que pour un oncologue cela fait tilt en se disant que c'est un traitement particulièrement efficace sur le processus oncogénique driver du cancer. Après, sur des agents multikinases comme le cabozantinib, dont nous parlons là, il y a un effet pléiotropique mais qui est un peu moyenné par le fait qu'on inclut différents cancers avec

différents drivers, donc en termes de pertinence je trouve que c'est plus la PFS qui est intéressante. Je ne sais pas si mon histoire est claire.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Pas très. Je ne sais pas pourquoi finalement l'industriel ne pourrait pas y répondre avec ce critère de jugement coconstruit. Je trouve cela bizarre, mais vous l'avez déjà dit, je n'insiste pas.

Julien Hadoux.- Non, moi non plus je n'ai pas bien compris cette histoire de taux de réponse.

Pierre Cochat, Président.- Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci de votre présentation très claire. J'ai une question. Vous avez souligné les risques potentiels chez les patients sous anticoagulant. Plus globalement, pouvez-vous expliquer quel est le risque hémorragique lié à ce traitement ?

Julien Hadoux.- Ce qui arrive très souvent, ce sont des épistaxis, qui sont souvent bénignes. Après, pour tout ce qui est gestes invasifs, il faut arrêter le traitement pour éviter des hémorragies donc il faut prévenir le patient. Après, sur des patients qui ont des anticoagulants, si vous avez des tumeurs thyroïdiennes qui sont invasives, par exemple dans la trachée, au niveau des bronches ou ce genre de choses, vous avez des risques beaucoup plus importants de saignement. Ce sont des choses que l'on voit en RCP et qu'on évalue. Si on peut éviter les traitements antiangiogéniques dans ces situations, on les évite.

Après, chez des patients qui n'ont pas forcément de facteurs de risques tumoraux de faire des saignements, on peut avoir des phénomènes hémorragiques un peu aigus, par exemple digestifs, sous traitement, et qui peuvent être favorisés par les anticoagulants, mais que l'on ne peut pas forcément prévenir. Il faut surtout éduquer les patients, les informer, et qu'ils connaissent les effets secondaires, les moins graves. Souvent, je leur explique les risques d'hémorragie et les risques d'embolie et d'AVC. Bien sûr cela reste des choses rares, mais je pense qu'il faut que les patients soient au courant.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Non ? Dans ce cas, nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci de nous avoir aidés. Bon après-midi.

(Julien Hadoux quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des commentaires additionnels ? Je m'aperçois que nous devions avoir Julien comme expert. Non ? Cela a été modifié ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Non, nous en avons parlé hier.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est une coquille.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai. Pardon.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Manifestement, ce sont des sujets à haut risque de progresser. On le vérifie bien dans le bras placebo, puisqu'effectivement ils progressent. Est-

ce que cela suffit à ce qu'ils survivent plus longtemps ? C'est la question à laquelle nous n'avons pas de réponse. Là, on ne sait pas ce qui leur arrive après.

Pierre Cochat, Président.- Absolument.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que ce n'est pas parce qu'ils passent tout de suite à ce traitement dès qu'ils commencent à rechuter ? On n'aura pas la réponse facilement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, comme en plus il y a ce qu'ils appellent un cross-over, c'est-à-dire qu'ils ont donné le traitement aux sujets du bras placebo qui progressaient, effectivement, cela va diminuer les chances de voir une différence de survie entre les groupes sauf qu'ils vont peut-être les censurer parce que souvent les laboratoires censurent les malades qui changent de traitement.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous passions au vote. En Bureau nous attendions l'avis de l'expert, qui était très important. Nous n'avions pas émis de proposition plus précise que cela. Je pense que le SMR doit être important. Sur le niveau d'AMM, nous n'avions pas conclu réellement donc je le laisse à votre décision.

Michel Clanet, Vice-Président.- Demandent-ils également un ISP ?

Pierre Cochat, Président.- Non, il n'y a pas d'ISP revendiqué.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Que demandent-ils comme ASMR ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils demandent une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, Président.- Clairement pour la question posée du comparateur, pour l'expert il y a un comparateur.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que non, il n'y a pas de comparateur à cette ligne. Il a bien dit que le placebo était parfaitement justifié.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pardon. Tout à fait, il a parlé du sorafénib mais pas dans cette ligne-là, absolument.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je veux juste préciser que le lenvatinib, comme on l'a montré dans les slides, a bien l'AMM et a été placé en deuxième intention par la commission dans son dernier avis. Toutefois, on peut écrire qu'en pratique clinique, dans la mesure où le LENVIMA est utilisé majoritairement et presque exclusivement en France, il ne peut pas être donné en deuxième intention. Il faudra le formuler comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de comparateur dès la deuxième intention.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà, mais pour nous il y a quand même un comparateur qui existe, puisqu'il a l'AMM et le remboursement dans cette deuxième intention.

Pierre Cochat, Président.- Oui mais alors c'est très ennuyeux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le problème, c'est qu'on a toujours un moment de retard par rapport à l'évolution des choses.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais d'un côté nous avons une AMM et une indication et de l'autre côté nous avons des recommandations nationales qui ne vont pas dans le même sens.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est-à-dire que cela a bougé et cela a avancé. Quand le LENVIMA a-t-il été vu ? Il a été vu en 2015, donc il y a six ans. Il n'a pas été revu. C'est aussi peut-être de notre faute, mais je crois qu'il faut prendre les choses comme elles sont dans la réalité. Je pense qu'il faut le mettre dans la discussion.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait, nous pouvons l'expliquer dans la discussion par la pratique clinique mais en le laissant en CCP.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Par contre, j'ai également un point à souligner au niveau du vote. Pour le lenvatinib et le sorafénib, il y avait eu un encadrement qui avait été recommandé par la commission sur le fait qu'il fallait que les prescriptions soient faites en centre de compétence ou lors d'une RCP. Je ne sais pas si c'est quelque chose que vous souhaitez mettre également pour ce produit.

Michel Clanet, Vice-Président.- Comment est-ce que cela se passe en France habituellement ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Normalement tous les cancers sont traités en RCP donc il me semble logique que ce soit aligné de ce point de vue.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il en a parlé lui-même pour le problème du risque hémorragique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous remettons donc la même situation pour ce produit. C'est une recommandation particulière.

Pierre Cochat, Président.- Peux-tu revenir sur les diapositives précédentes et sur les lignes, quand même ? Je reprends l'indication sur laquelle nous sommes sollicités. C'est quand même dès la deuxième ligne, nous sommes bien d'accord. Je suis embêté par rapport à LENVIMA, même sur un plan strictement réglementaire peut-être. Pouvons-nous ne pas considérer comme CCP un produit qui a l'AMM et le remboursement ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ceci dit, il est indiqué en deuxième ligne sous réserve s'il n'ait pas été utilisé en première ligne. C'est implicite.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais pour autant cela ne l'exclut pas des CCP. L'argument de Michel est très bon, le fait que le temps a passé et que depuis cinq ans les choses ont évolué.

Michel Clanet, Vice-Président.- On peut dire qu'il est un comparateur s'il n'a pas été utilisé en première ligne, et qu'il est utilisé en première ligne.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est une solution. Dans ce cas, cela veut dire que nous ferions une ASMR dans la stratégie. À mon avis, c'est plus prudent. Je vous propose de voter sur cette base, c'est-à-dire le SMR, l'ASMR dans la stratégie et pas d'ISP.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Faut-il mettre un warning particulier concernant les patients sous anticoagulant ? Il faut les inclure, mais faut-il l'indiquer ?

Pierre Cochat, Président.- Cela doit être dans le RCP. Non ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a effectivement les mises en garde sur ce risque hémorragique dans le RCP. Par ailleurs, si vous mettez bien la recommandation sur le centre de compétence et la RCP par des oncologues ou médecins expérimentés dans la prise en charge de cancers différenciés de la thyroïde, c'est peut-être suffisant. C'est à vous de juger.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il faudrait voir si tous les anti-VEGF ont cette mention. S'ils l'ont, oui. S'ils ne l'ont pas, je pense que la nécessité de passer par un centre de compétence avec un spécialiste est suffisante.

Pierre Cochat, Président.- Il me semble.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je dirais que le problème n'est pas seulement là. Le problème est aussi un peu réglementaire dans la mesure où l'étude d'enregistrement exclut ces patients, et nous allons dire, comme l'AMM, « on les prend ». C'est sur ce point-là que je pensais qu'il fallait mettre un point pour montrer que cela n'avait pas échappé à notre vigilance et que c'était pris en compte.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est un bon point.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour cela, nous pouvons mettre de toute façon dans la discussion que clairement, le fait d'avoir des anticoagulants était un critère d'exclusion dans l'étude et que cela pose un problème de transposabilité dans la vie réelle, dans la mesure où ce type de patients avec cancer aura des anticoagulants.

Pierre Cochat, Président.- C'est plus factuel, oui, tu as raison. C'est une façon assez appuyée d'inciter à la plus grande vigilance dans cette population. Il a raison de dire que ce sera évidemment utilisé chez eux, mais je trouve que ce n'est pas mal de le présenter à travers l'étude qui les a exclus d'emblée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ces risques d'embolie et d'événement thromboembolique ont également été retrouvés avec le LENVIMA et le sorafénib.

Pierre Cochat, Président.- À peu près de la même manière ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- À peu près de la même manière, oui, et ils sont décrits dans le RCP.

Pierre Cochat, Président.- Je m'en tiendrais là, c'est-à-dire à la mention de l'essai qui ne les a pas inclus et à la RCP, mais plus le fait que l'on passe par une réunion.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ok.

Pierre Cochat, Président.- Êtes-vous d'accord là-dessus ? Nous pouvons voter sur cette base.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous votons donc le SMR et l'ASMR dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR IV dans la stratégie.

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