



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 novembre 2025

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.

**Audition - Extension d'indication - BRAFTOVI 75 mg & MEKTOVI 15 et 45 mg (CT-21300)**

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On va faire rentrer le laboratoire.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

*(Sylvie Abbadie, le Dr Hanane Attar, Louise Baschet et le Pr Thomas Girard rejoignent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Bonjour Messieurs dames de Pierre Fabre. Merci de vous joindre à nous pour cette audition au sujet de BRAFTOVI. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour faire la présentation et nous aurons 10 minutes d'échange avec la CT.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous. Le laboratoire sollicite une audition dans le cadre de l'extension d'indication de BRAFTOVI et MEKTOVI. Il vous est rappelé les principes actifs de ces spécialités. C'est une demande d'instruction en ville et à l'hôpital.

L'association de BRAFTOVI et MEKTOVI est indiquée dans le traitement des adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules avancé, porteurs d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>.

La revendication initiale du laboratoire distinguait la première et la deuxième ligne, avec pas d'ISP dans les deux lignes, un SMR important en première ligne et une ASMR IV, et en deuxième ligne un SMR faible et une ASMR V.

La Commission de la transparence avait octroyé un SMR insuffisant en première ligne et, en deuxième ligne, pas d'ISP, un SMR faible et une ASMR V.

Il faut préciser que le laboratoire ne sollicite une audition que dans le cadre du SMR insuffisant, uniquement dans le cadre de la première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules avec cette mutation. Le laboratoire revendique dans cette indication pas d'ISP, un SMR modéré et une ASMR V dans une sous-population.

Je vous laisse la parole.

**M<sup>me</sup> ABBADIE.**- Merci beaucoup. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, nous tenons à vous remercier de nous avoir accordé cette audition pour l'association BRAFTOVI et MEKTOVI, pour laquelle nous avons sollicité en mars 2025 une demande d'inscription sur les listes RSS et collectivité pour l'extension d'indication dans le cancer bronchique non à petites cellules.

J'ai l'honneur d'être accompagnée ce jour par le Professeur Nicolas Girard, oncologue thoracique à l'Institut Curie, le Docteur Anna Attar, directrice médicale oncologie innovante chez Pierre Fabre, et Madame Louise Baschet, biostatisticienne de la société Horiana, qui a réalisé l'étude ERASME. Je passe sur les DPI du Professeur Girard.

En date du 24 septembre dernier, la Commission de la transparence a attribué un SMR insuffisant à BRAFTOVI et MEKTOVI, en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules avancé, porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>, pour les raisons que le chef de projet vient de rappeler et sur lesquelles je ne reviendrai pas.

Lors de cette audition, nous ne souhaitons pas contester le fait que l'immunothérapie puisse être considérée par la Commission comme traitement de référence en première ligne. Mais comme mentionné par le Docteur Pourmir dans la transcription de la CT, nous sommes d'accord sur le fait qu'il existe des patients non éligibles à la chimio-immunothérapie, il s'agit, notamment, de ceux présentant la mutation BRAF<sup>V600E</sup>, pour lesquels l'association BRAFTOVI et MEKTOVI n'entraînerait pas de perte de chance supplémentaire et n'apporterait pas de réponse moins adaptée que la chimio-immunothérapie dans ce cancer rare, représentant 1 %, étant donné les résultats de l'étude de phase II PHAROS et de l'étude comparative à bras contrôlé externe ERASME, que Pierre Fabre a décidé de réaliser afin de répondre aux recommandations de la Commission de la transparence publiées dans le BMJ de janvier 2024.

Par conséquent, au regard des éléments que le Professeur Girard va vous présenter grâce à son expertise, nous demandons à la Commission de bien vouloir reconsidérer l'appréciation du service médical rendu d'insuffisant à modéré, avec une ASMR V en première ligne de traitement chez ces patients inéligibles à l'immunothérapie et/ou à la chimiothérapie.

À présent, je laisse la parole au Professeur Girard.

**M. GIRARD.**- Merci. Bonjour Mesdames, bonjour Messieurs. Effectivement, nous parlons du cancer bronchique non à petites cellules avec mutation BRAF<sup>V600</sup>, situation d'addiction oncogénique, donc thérapie ciblée. Les recommandations européennes et américaines positionnent les thérapies ciblées pour ce groupe de patients dès la première ligne thérapeutique, à la fois sur la base des données des essais de phase II réalisées avec les combinaisons de thérapies ciblées dabrafenib/trametinib et encorafenib/binimetinib, l'étude PHAROS que je vais vous présenter, et que vous avez évidemment vue dans le dossier.

Ces thérapies ciblées sont positionnées en première ligne. C'est finalement assez pragmatique. Au-delà de l'efficacité antitumorale qui est montrée dans ces études, c'est pragmatique parce qu'un certain nombre de patients ne sont pas éligibles au traitement de chimio-immunothérapie. On n'a pas d'essai comparatif versus la chimio-immunothérapie, mais on a les données de l'étude ERASME que je vais également vous présenter.

Surtout, le deuxième point, c'est qu'en pratique clinique, 30 % des patients atteints d'un cancer du poumon ne reçoivent jamais de deuxième ligne thérapeutique. Ces patients échappent à la possibilité de recevoir un traitement spécifique de leur maladie, c'est-à-dire la thérapie ciblée, et les recommandations reflètent cette réalité.

2 % des cancers bronchiques non à petites cellules portent la mutation BRAF<sup>V600</sup>, soit 360 patients en France au total. Actuellement, dans cette situation, ce qui est remboursé, c'est l'immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie, comme dans les autres cancers bronchiques non à petites cellules sans addiction oncogénique.

Plusieurs points : la réalité, et c'est la base ESME qui nous la montre sur la période 2017-2023. Alors que l'association dabrafenib/trametinib est disponible, un tiers des patients BRAF<sup>V600</sup> ne reçoivent pas la chimio-immunothérapie en première ligne, mais la thérapie ciblée, alors que celle-ci n'est formellement pas remboursée. Cela reflète des patients qui ne sont probablement pas les meilleurs candidats pour la chimio-immunothérapie et qui peuvent avoir une contre-indication à l'immunothérapie. Ces patients sont traités, dans la réalité clinique du quotidien, par la thérapie ciblée dès la première ligne, comme dans les recommandations et sur la base des données des essais de phase II.

Un tiers de ces patients représente un faible nombre sur le total des patients BRAF<sup>V600</sup>. C'est dans cette situation qu'avec les données de l'étude PHAROS, on va avoir l'opportunité de régulariser une pratique clinique de prise en charge de ces malades.

L'étude PHAROS, étude de phase II, non comparative, multicentrique, chez des patients BRAF<sup>V600</sup>. En première ligne, on a 59 patients, avec un taux de réponse de 75 % en première ligne thérapeutique, et des chiffres de survie sans progression jamais atteints dans cette situation : 30 mois de médiane de survie sans progression, c'est très au-delà de ce que la chimio-immunothérapie donne. C'est au maximum neuf mois chez les patients PD-L1 positifs, tout petit sous-groupe. C'est plutôt six mois et demi à sept mois au global, donc c'est très au-delà en termes de survie sans progression, ce n'est pas une différence de quelques mois, c'est bien plus, et très au-delà de dabrafenib/trametinib pour lequel c'était 18 mois.

On a ici une efficacité, certes non comparative, mais avec un chiffre de médiane marquant pour cette première ligne par encorafenib/binimetinib. La survie globale n'est pas atteinte, avec 53 % de patients vivants à trois ans sur l'analyse de l'essai PHAROS. C'est une efficacité qui est forte, qui est importante, qui est clairement très au-delà de ce que fait la chimio-immunothérapie et au-delà de ce que fait le dabrafenib/trametinib.

L'étude ERASME, comparaison indirecte au groupe de patients ESME, méthodologie qui a suivi les recommandations de la HAS. Le critère de jugement principal était la survie globale, avec un manque de puissance évident : 59 patients contre 31 patients. Dans ce contexte, malgré tout, on a un *hazard ratio* à 0,69. On est en faveur du groupe encorafenib/binimetinib. Ce n'est pas statistiquement significatif faute de puissance, mais ces données rassurent par rapport à la chimio-immunothérapie. Évidemment, la survie globale n'est pas le reflet uniquement de la première ligne, c'est le reflet de l'ensemble de la stratégie. Soit on commence par la chimio-immunothérapie, soit on commence par la thérapie ciblée, et en deuxième ligne, pour les patients qui ont la chance de recevoir une deuxième ligne, ils reçoivent le traitement qu'ils n'ont pas eu en première ligne.

La survie sans progression était exploratoire, mais elle reflète évidemment mieux la réalité de l'efficacité d'un traitement de première ligne : réduction du risque de progression de 60 % par rapport à la chimio-immunothérapie, en faveur de la thérapie ciblée, encorafenib/binimetinib. Les chiffres des essais de chimio-immunothérapie se reproduisent dans la vie réelle, c'est la courbe bleue, c'est la comparaison à ESME. On est très au-delà avec encorafenib/binimetinib. Je ne suis pas en train de dire qu'il y a une supériorité, je suis juste en train de dire qu'en tant que clinicien, je suis très rassuré de donner en première ligne l'encorafenib/binimetinib par

rapport à la chimio-immunothérapie. Je ne vais pas être délétère pour mes malades. C'est ça le point important et le message clinique de l'étude ERASME.

En termes de tolérance, vous avez vu les données de l'étude PHAROS. La tolérance de l'association est effectivement caractérisée essentiellement par des nausées, des diarrhées et de la fatigue, comme avec les TKI. On a des données avec l'association, qui est utilisée dans le mélanome également, avec 30 000 à 21 000 patients/année. Effectivement, on a un profil de tolérance qui est aujourd'hui très connu pour cette thérapie ciblée.

Là encore, la réalité clinique, c'est que tous les patients BRAF ne sont pas tous candidats éligibles à la chimio-immunothérapie. Les patients qui ont une maladie agressive, les patients avec métastase cérébrale, vont avoir besoin d'une efficacité rapide et d'un taux de réponse élevé. Je rappelle que le taux de réponse à la chimio-immunothérapie est 35 % maximum. Ici on est à 75 %. Ce sont des patients pour lesquels on va avoir une contre-indication à l'immunothérapie, ces mêmes patients avec métastases cérébrales, œdème cérébral, besoin de corticoïdes : c'est une contre-indication à l'immunothérapie. Ces patients, on sait qu'on va devoir leur prescrire quelque chose, donc l'association encorafenib/binimetinib, et j'aimerais pouvoir le faire dans un cadre de disponibilité réelle, ne pas avoir sans cesse à faire des choses hors cadre.

Mes conclusions, c'est qu'on a un bénéfice clinique qui est très clair avec l'association encorafenib/binimetinib. L'étude PHAROS, ce sont des chiffres jamais atteints avec des inhibiteurs de BRAF chez ces malades. On a une survie sans progression jamais atteinte, une survie globale très élevée, des taux de réponse élevés. Les recommandations recommandent les thérapies ciblées en première ligne. On a des patients qui ne sont pas éligibles, qui ne sont pas candidats à l'immunothérapie et qu'il va bien falloir traiter d'une façon ou d'une autre. Finalement, les données de l'étude ERASME montrent bien qu'on ne va pas être délétère, qu'on ne va pas faire prendre un risque aux malades par rapport à une chimio-immunothérapie.

La toxicité est connue et il y a une réalité de patients qui ne peuvent pas recevoir la chimio-immunothérapie en première ligne et qui reçoivent aujourd'hui aussi la thérapie ciblée dès la première ligne. C'est ce que l'on voit dans les données de vie réelle.

Finalement, c'est une population qui est évidemment faible. On dit que 30 % des patients de première ligne vont être à 80 patients par an. En tant que clinicien, j'ai besoin de traiter les malades sur la base de ces données. Les patients non éligibles à la chimio-immunothérapie, j'ai besoin de leur donner quelque chose. On a ici des données d'efficacité, on a une bonne tolérance, on est rassuré sur la comparaison indirecte qui ne va pas être délétère. On est dans une situation où je pense que l'évaluation doit être appropriée sur la base de ces données.

Je vous remercie.

**M<sup>me</sup> ABBADIE.**- Au regard de la dépense de l'association BRAFTOVI et MEKTOVI à un besoin médical non couvert chez les patients non candidats à l'immunothérapie et/ou à la chimiothérapie, et de son bénéfice clinique établi au travers des différentes données

d'efficacité et de tolérance que vient de présenter le Professeur Girard, nous demandons à la Commission la reconnaissance d'un rapport efficacité-effets indésirables modéré ; étant donné les données ici de l'étude PHAROS avec un taux de réponse globale de 75 %, une survie sans progression de 30,2 mois et une survie globale non atteinte ; de la différence numérique cliniquement pertinente en termes de survie globale dans l'étude ERASME, avec un *HR* de 0,69 en faveur de l'association BRAFTOVI et MEKTOVI ; malgré l'absence de significativité statistique liée aux faibles effectifs issus de la base ESME ; étant donné le profil de tolérance acceptable et cohérent avec celui déjà connu chez les patients atteints de mélanome et en l'absence d'alternative chez les patients non candidats à l'immunothérapie plus ou moins à la chimiothérapie en première ligne de traitement, nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR V en première ligne de traitement du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>, chez les patients non candidats à l'immunothérapie et/ou à la chimiothérapie. Nous évaluons la taille de la population cible aux alentours de 20-30 %, ce qui ferait entre 30 et 50 patients selon l'avis de nos experts.

Nous vous remercions de votre attention et sommes à votre disposition pour répondre à vos éventuelles questions.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? Mathieu Roustit.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- Bonjour, merci beaucoup pour cette présentation. Merci aussi d'ailleurs, j'ai beaucoup apprécié à titre personnel le protocole très détaillé de l'étude ERASME qui nous a permis, je trouve, de bien prendre connaissance de l'approche de contrôle externe qui a été utilisée.

J'avais deux questions pour le Professeur Girard. Ma première, c'était vraiment de bien comprendre cette population de patients non éligibles à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie, parce que j'ai l'impression que ce ne sont pas les patients de PHAROS, ou j'ai mal compris ? Parce qu'il me semble que pour les patients de PHAROS, c'était un critère de non-inclusion. Par exemple, vous parliez des métastases cérébrales, etc. Peut-être si vous pouviez clarifier ce point.

Ma deuxième question portait sur la non-significativité du résultat. C'est un point que je voulais évoquer, parce que vous mentionniez le manque de puissance, ce qui est une explication possible, mais c'est vrai que vous aviez tout de même fait l'effort dans cette étude de faire une phase d'exploration de la faisabilité, qui était assez approfondie. Vous aviez estimé le *HR* que vous pouviez mettre en évidence avec une puissance de 80 % et l'effectif donné, et vous arrivez avec un *HR* dont l'estimation n'est même pas dans l'intervalle de confiance du *HR* que vous obtenez, qui est pourtant déjà large.

J'imagine que vous comprenez le niveau d'incertitude qu'il y a quant à ce résultat. J'aurais voulu avoir votre impression à propos du décalage entre vos hypothèses, et ce que vous rappelez, Professeur Girard. Vous disiez que c'était des survies impressionnantes par rapport à votre expérience clinique. Comment expliquer ce décalage entre vos hypothèses de départ et le résultat ?

**M. GIRARD.**- Je vais répondre à la première question : ces patients non candidats à la chimio-immunothérapie, en situation de maladie BRAF, sont effectivement des patients qui peuvent être en bon état général, qui peuvent avoir des métastases cérébrales opérées. J'ai vu une malade hier matin, BRAF<sup>V600</sup>, diagnostiquée fin août, masse pulmonaire avec métastase cérébrale unique, opérée de la métastase cérébrale parce qu'il y a un engagement temporel. Et finalement on tombe sur un adénocarcinome bronchopulmonaire primitif, PD-L1 0%, BRAF<sup>V600E</sup>, œdème post-opératoire. Elle n'arrive à moi qu'aujourd'hui et là, on se demande : que fait-on ? La patiente n'est pas éligible à l'immunothérapie, elle est encore sous 80 milligrammes de SOLUPRED. Elle a un bon PS malgré tout finalement, mais c'est une patiente qui reste contre-indiquée à l'immunothérapie. Je peux dire que je fais une chimio seule, quatre mois et demi de PFS, taux de réponse à 20-25 %, ce n'est pas ça qui va faire que je vais contrôler le reste de la maladie métastatique. Cette population existe donc bien. Aujourd'hui, ce qu'on peut faire dans le cadre, c'est une chimio seule.

On peut faire des choses hors cadre tout le temps, je peux prescrire des thérapies ciblées en première ligne hors cadre, hors remboursement, mais à un moment, c'est un peu difficile de se dire que l'on est tout le temps dans une situation à devoir... En plus, on a l'étude PHAROS, je ne parle même pas du dabrafenib/trametinib. On a une efficacité en termes de PFS qui n'a jamais été atteinte : les 29 mois. Donc, qu'est-ce que je fais ? Je ne sais pas.

Je suis d'accord qu'effectivement, dans l'étude PHAROS, ce n'était pas une étude qui était dédiée aux patients inéligibles à la chimio-immunothérapie. On est bien d'accord là-dessus, mais c'est une réalité clinique. Quand vous regardez la base ESME, on voit ça. On voit effectivement qu'il y a des patients qui sont traités en première intention, alors qu'aujourd'hui, le dabrafenib/trametinib n'est pas remboursé, l'encorafenib/binimetinib n'est pas remboursé dans cette situation, alors que ces associations sont disponibles en pharmacie.

Soit on fait les choses dans le cadre de notre système de santé et au mieux, en fonction des évaluations que vous faites et des remboursements effectifs. C'est ma pratique, je ne dépasse pas le cadre, mais il y a un moment où la réalité nous rattrape.

Sur la méthodologie et les aspects d'hypothèses de l'étude ERASME, je vais peut-être laisser la statisticienne répondre. C'est vrai que dans la base ESME, on a finalement eu peu de patients éligibles à la comparaison.

**Mme BASCHET.**- Merci beaucoup pour cette question et pour les commentaires sur le protocole. Je tiens à préciser que nous n'avons pas réalisé exactement un calcul de taille d'étude. Nous avons estimé quelle serait la taille d'effet qui pourrait être mise en évidence suite à la phase de faisabilité, de la sélection des patients et de la pondération.

C'était une illustration avant d'aller à l'étape suivante de ce qui pourrait être mis en évidence. La taille d'effet n'était pas une hypothèse en soi, c'était le résultat du calcul de la taille d'effet possible avec une puissance de 80 % et la taille de la population que nous avons ensuite.

Je pense aussi que le commentaire a été fait en sachant que nous partions avec l'idée que nous n'aurions pas assez de précisions potentiellement pour montrer des différences moindres que celles estimées par le calcul de la taille d'effet possiblement significatives, mais que la question d'avoir une notion tout de même, malgré le manque de puissance, était pertinente pour envisager la mise en perspective par rapport aux traitements disponibles.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Audrey Bellesoeur.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Je voulais juste reconfirmer les ordres de grandeur de PFS. J'ai entendu que si on prend première ligne, chimiothérapie et/ou immunothérapie, toute population au cancer du poumon, l'ordre de grandeur, c'est neuf mois. Dans ces essais, il y avait des gens inclus avec des anomalies moléculaires, notamment BRAF<sup>V600E</sup>, c'était un critère d'exclusion. A-t-on une idée de ce que cela donne dans cette population ou pas du tout ?

**M. GIRARD.**- C'est une très bonne question. Il y a très peu de données dans la littérature là-dessus. Dans les essais de chimio-immunothérapie avec le pembrolizumab, qui est la molécule que l'on a à disposition dans notre pays, à l'époque, les mutations de BRAF n'étaient pas un critère d'exclusion. C'était uniquement l'EGFR ALK qui était les altérations connues et recherchées.

En vie réelle, il y a très peu de données. D'ailleurs, les données de la base ESME, ce sont celles de l'étude ERASME. Vous voyez qu'il y a très peu de malades. Effectivement, on ne sait pas trop l'impact de l'expression de PD-L1 dans la prédiction de la réponse chez ces patients BRAF. Je ne sais pas. Mais on a les données de l'étude ERASME qui sont probablement les plus solides que l'on puisse avoir dans ce groupe de patients. Mais au global, on est effectivement entre huit et neuf mois de PFS en première ligne.

Il n'y a aucun sous-groupe a priori dans les études de sous-groupe sur les critères chez les longs répondeurs, par exemple à l'immunothérapie. Ce qui ressort, c'est uniquement le taux de PD-L1 et les mutations de BRAF ne sont jamais ressorties comme étant un facteur qui prédirait des PFS de l'ordre de trente mois. Cela n'existe pas avec la chimio-immunothérapie, malheureusement.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Jean-Christophe Lega.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- Bonjour Nicolas, bonjour au laboratoire. J'avais une question sur la preuve, une question épistémologique, sur la manière dont vous voyez votre plan de développement. On est d'accord pour dire que la science n'est pas une accumulation de preuves et une croyance dans les résultats, c'est la résistance à la critique, le principe de réfutabilité. Considérez-vous qu'une phase II complétée par une comparaison externe apporte une preuve ou considérez-vous qu'il faudrait mener des études supplémentaires ?

**M<sup>me</sup> ABBADIE.**- Je peux prendre la question. En effet, justement, on est entièrement d'accord, c'est une phase II non comparative avec un faible effectif et, justement, du fait de ce faible effectif et de la rareté de cette mutation, nous n'étions pas en mesure de faire une étude de

phase III, d'où l'idée de compléter avec l'étude ERASME. C'est ce qu'on a fait parce que nous pensions qu'il y avait tout de même un besoin médical non couvert en première ligne et c'est cela qu'on est allé chercher. Il y a des études de vraie vie, en effet. Je ne pense pas que nous soyons en mesure de faire une phase III comparative aujourd'hui avec ce pourcentage de BRAF-mutés en vraie vie.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- L'exemple d'études passées avec des phases II, y compris randomisées, a montré que les phases III pouvaient être décevantes, parfois même la réplication des phases III ? L'olaratumab, par exemple, dans le sarcome des tissus mous. Vous comprenez qu'au-delà du défaut intrinsèque et de la méthode et des résultats produits, les exemples passés nous incitent dans le cadre de notre doctrine à une extrême prudence.

**M. GIRARD.**- Je suis d'accord, Jean-Christophe. Cependant, en situation d'addiction moléculaire oncogénique dans le poumon, ce n'est jamais arrivé. L'exemple, c'est le RET avec le selpercatinib que vous avez évalué, où les données de phase I, de phase II et de la phase III versus chimiothérapie ont été constamment ([inaudible 1668454\\_HAS\\_CT\\_051125.PM.mp3 1.24.11](#)), versus chimio-immunothérapie, l'étude LIBRETTO que vous avez évaluée. Le caractère éthique de cette étude de phase III a d'ailleurs été largement critiqué lors de sa présentation, et dans un éditorial du *New England*.

Oui, on peut faire des phases III, évidemment, en situation d'addiction oncogénique. Là, ce n'est pas le cas. Dans le poumon, il y a toujours eu une répliquabilité en situation d'addiction oncogénique. BRAF est une addiction oncogénique, on a un taux de réponse à 70 %, on a une PFS de 29 mois.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.** Le temps est dépassé, je ne vais peut-être pas rebondir.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On va s'arrêter là. Merci beaucoup à vous pour vos présentations et la richesse des échanges. Merci et bonne fin de journée.

*(Sylvie Abbadie, le Dr Nanane Attar, Louise Baschet et le Pr Thomas Girard quittent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Jean-Christophe, tu voulais embrayer ?

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- Le point que je voulais aborder, c'est le seuil de la preuve. L'histoire de l'évaluation des technologies de santé nous protège de la surinterprétation des résultats. Les niveaux de réponse jamais atteints, des niveaux exceptionnels, des arguments d'autorité : cela ne s'est jamais vu. Vous savez les erreurs que cela a produit. La phase II est faite pour émettre des hypothèses, elle n'est pas faite pour confirmer des hypothèses.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Tout le long de sa présentation, il est très ambigu sur le fait de l'avoir en première ligne. Le laboratoire nous demande de le prendre lorsqu'il y a une contre-indication à l'immunochimiothérapie, mais il est évident dans son discours qu'il a envie de l'avoir en première ligne pour traiter les patients en première intention dans pas mal de cas.

La question que je pose est de savoir si on peut considérer que, puisque nous l'avons pris en deuxième ligne, les patients qui sont considérés comme étant en contre-indication à l'immunochimiothérapie peuvent être d'emblée considérés en deuxième ligne, et donc sont parfaitement accessibles aux produits remboursés ?

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- Il me semble que les données ne supportent pas cela. C'est un peu ce que je voulais souligner aussi, Michel, comme point, c'est la question que j'ai posée. Cette restriction aux patients non éligibles ou vraiment la situation qu'il a décrite, ce n'est pas les patients de l'étude PHAROS. Je me demande sur quelles données s'appuyer. On peut dire qu'il y a une partie de la population qui se chevauche avec l'étude PHAROS, mais avec un résultat qui est non significatif et qui est loin.

Certes, ce n'était pas une hypothèse formelle de calculs d'effectifs, mais ils ont tout de même fait de la faisabilité, s'ils se sont lancés, cela veut dire qu'ils croyaient que c'était tout de même possible. On est loin du résultat spectaculaire qui était attendu.

Déjà, on autorise dans des situations exceptionnelles des comparaisons externes, et c'est justifié par la rareté de cette mutation. Maintenant, va-t-on autoriser des comparaisons externes non significatives, avec une population non représentative ? Je trouve que cela dégrade beaucoup la fiabilité du résultat.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Véronique.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- Merci beaucoup. Je partage ce que vient de dire Mathieu. Juste, la difficulté, c'est qu'on est dans une pathologie extrêmement rare et il a bien souligné la notion d'addiction. C'est vrai qu'on est dans un BRAF<sup>V600E</sup> muté où on a un mécanisme d'action de la combinaison qui est tout de même très particulier et différent d'autres thérapeutiques.

Ma question était, parce qu'il y avait aussi le problème de la puissance et de l'effectif, peut-on donner un accès, une autorisation qui soit conditionnelle à une analyse qui sera effectuée avec davantage de patients ? Je ne suis pas spécialiste du cancer du poumon, je ne sais pas si c'est quelque chose. J'ai regardé le rapport de l'autre expert, mais on a tout de même là des taux de réponse qui sont tout de même tout à fait exceptionnels : 75 % de **(inaudible 1668454\_HAS\_CT\_051125.PM.mp3 1.29.51)**, ce qui me semble assez remarquable. Je ne sais pas si on connaît bien le poumon, mais on a un mécanisme d'action compris, une addiction oncogénique et des taux de réponse qui sont assez remarquables.

Je partage l'avis de la première ligne pour les patients non éligibles. Ça me paraissait difficile, il ne répondait pas à la question. La proposition du laboratoire n'est pas en miroir avec ce qui est présenté. Mais ce serait difficile de ne pas donner accès pour une combinaison aussi remarquablement active, en particulier en rechute.

Je me demandais si on pouvait envisager cette méthodologie de bras externes, avec un effectif plus important, et donner un remboursement qui soit conditionnel avec une analyse dans quelques années.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- En rechute, on l'a donné, il est présent en deuxième ligne, on l'a pris. C'est pour cela que je vous pose la question de savoir si...

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- Ce n'est que la question de la première ligne ? Alors excusez-moi j'ai mal compris.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Oui, ce n'est que la première ligne. Donc peut-on considérer que les patients qui sont en échec ou qui ne vont pas prendre le traitement pour des raisons diverses, pour leur donner accès, ce sont des patients qu'on assimile à une deuxième ligne ? C'est ça la question.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- Je reprends la première ligne pour les patients non éligibles, même si je comprends bien, Mathieu. Je suis d'accord que ce n'était pas le bras externe qui a été proposé et la population de l'essai. Je me pose juste la question de cette combinaison très active et d'y avoir accès en première ligne pour les patients qui ne sont pas éligibles à la chimio-immunothérapie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- C'est qui ? On sait qui c'est ?

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- Non, mais c'est sûr qu'on sent... Je ne sais pas qui est cancérologue, pneumologue, mais vu le bruit et l'écho qu'a eu cette combinaison en termes d'activité, je crois qu'ils n'ont jamais vu ça. Il y a une question en première ligne, à mon avis, il est inscrit comme il le disait, c'était assez intéressant de le voir en discuter. Bien sûr, ce n'est pas un argument pour qu'on pose le remboursement. C'était juste la question : on a une combinaison très active, il y a des patients qui ne seront pas éligibles, comment peuvent-ils avoir accès à ce médicament ?

**M. le Pr COCHAT, Président.** La patiente dont il a parlé, je sais bien que c'est une histoire ponctuelle, mais la patiente illustre ça.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Je ne sais pas si quelqu'un de la CNAM ou du ministère pourrait nous répondre mais il existe des situations où, lorsque le médicament a l'AMM et n'a pas un avis de remboursement de la CT, il peut exister des dérogations sur demande du médecin et une validation de la CPAM dans des cas bien particuliers. Ce sont des situations qui existent.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Quelqu'un peut répondre à cette question ?

**M<sup>me</sup> MAURA, CNAM.**- Oui, peut-être un petit élément. Je ne suis pas du tout dans ce circuit, mais je sais que notre médecin de coordination nationale évalue, comme l'a dit Charlotte, ces demandes ponctuelles d'accès à un médicament. Je n'en connais pas les modalités précises, mais je sais que cela existe.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- OK. Christophe, veux-tu intervenir ?

**M. le Pr LEROYER, membre de la CT.**- Oui, c'était juste pour dire que j'ai regardé sur *ClinicalTrials* ce qu'il y avait en ce moment sur ces deux associations. Il ne semble pas y avoir grand-chose. Je trouvais cela un peu dommage, parce que dans nos guides ou

recommandations, on nous dit qu'il faut tout de même privilégier, si c'est possible, l'inclusion des patients dans des essais qui soient vraiment bien contrôlés. Parce que là, je comprends bien la détresse du patient et du clinicien, tel qu'il l'a raconté, c'était très humain, mais qu'est-ce que cela va donner comme rendu de données. La situation qui a été présentée est une situation assez dramatique. Je rejoins ce qui avait été dit la dernière fois sur les soins de support et l'importance d'encadrer les gens plutôt que de se lancer comme cela.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Audrey.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- La dernière fois, quand on a discuté, c'est justement ce qu'on a dit : qu'au fond, vu que l'accès était possible en deuxième ligne, si le patient n'était pas éligible au traitement de première ligne standard, de facto, on arrive au traitement de deuxième ligne et eux n'ont pas la même lecture. J'ai tout de même l'impression qu'on est un peu d'accord sur ce point et qu'ils veulent juste que ce soit écrit noir sur blanc. Mais je suis sûre qu'on a eu cette discussion la dernière fois et que notre conclusion, c'était que, de toute façon, s'il n'est pas éligible au traitement de première ligne standard, il arrive à la proposition de deuxième ligne, donc à ce traitement. Pour moi, on avait tout de même accepté implicitement ce cas de figure, c'est juste qu'il y a un demandeur que ce soit clairement écrit.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, c'est vrai.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.** Par ailleurs, cela rejoint un peu les discussions qu'on avait eues aussi sur les mutations NTRK, c'est-à-dire : que fait-on quand on a un essai où on nous montre une durée de traitement et une survie sans progression qui, globalement, n'est pas loin d'atteindre la survie globale qu'on connaît pour cette population. Cela interpelle. Ce n'est pas une démonstration dans une population où c'est difficile de démontrer les choses, mais il y a un côté tellement important qu'il interpelle.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- OK. Merci. Jean-Christophe.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- Je voulais juste dire que les essais, notre doctrine a été faite justement pour nous protéger des impressions, des attentes des médecins, des patients. La preuve, on sait tout ce que c'est, on est loin de la preuve. Je voulais tout de même rappeler ces éléments prudents dans l'ensemble de nos impressions.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Véronique.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- Merci Jean-Christophe, on pourrait discuter longtemps, je suis bien d'accord. Ce n'était pas des impressions, c'était des taux de réponse qui étaient vraiment exceptionnels sur un mécanisme d'action.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- Non, mais tu comprends qu'on n'a pas le contrefait, on n'a pas de groupe contrôle.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- J'ai bien compris, Jean-Christophe. Je fais tout à fait écho à ce qu'il vient de dire Audrey, NTRK...

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Les taux de réponse exceptionnels dans les phases II, si on part en phase III, c'est bien parce qu'il y a des taux de réponse exceptionnels dans toutes les phases II, et les phases III sont positives dans 50 % des cas. Au mieux, le risque de faux positifs, là, il est de 50 %.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.-** Je comprends à peu près les aspects méthodologiques. Je disais juste que j'intégrais la notion de biologie, de mécanisme d'action, d'addiction dans une population extrêmement rare et je trouvais intéressant...

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** C'est inclus. C'est le raisonnement, quand on part en phase III. Si on part en phase III, c'est qu'on y croit, c'est qu'il y a un mécanisme.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.-** Mais là, en pratique, la phase III, je crois, ne sera jamais faisable. On va être confronté à ça. Je trouve ça très intéressant, mais ce n'est pas le débat d'aujourd'hui. Je me posais juste la question : le laboratoire a-t-il un développement, justement, en phase III ? On ne connaît pas bien le plan de développement. Vous aviez regardé sur le *ClinicalTrials*, ils ne l'ont pas partagé ?

**M. le Pr LEROYER, membre de la CT.-** J'ai regardé, mais je n'ai rien vu d'actuel.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Ils ont bien dit, de manière implicite, qu'ils n'en feraient pas.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Dernière question ou commentaire, Sylvie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Oui, c'est un commentaire juste parce que ce qui me frappe, c'est que même s'il y a un effet si important, comme l'a dit Mathieu, et que vous dites que c'est impossible éthiquement, ou que sais-je, de faire un essai randomisé, ils ont fait une comparaison indirecte qui est propre selon Mathieu, qui l'a expertisée, et ils n'ont pas montré ce bénéfice si énorme que vous pensez trouver du fait de l'activité et de la réponse. C'est déjà un élément de réponse. Je ne vois pas pourquoi vous l'oubliez.

Effectivement, la taille d'effets n'est pas si grande sur un critère clinique comparativement aux groupes contrôles. Pour moi, cela doit rentrer en ligne de compte. Ce n'est pas parce qu'on a un taux de réponse sur un essai ouvert avec des malades... On sait bien qu'ils sont sélectionnés, les malades, dans les essais de phase II mono-bras. On n'inclut pas, dans un essai de phase II, les malades tout-venant, et on a une comparaison.

Justement, on est en train de revoir la doctrine, etc., dans ces situations où, justement, on accepte une comparaison indirecte. Mais là, c'est ce que vient de dire Mathieu, et j'insiste : vous êtes en train de basculer sur le fait que la comparaison, elle est faite, elle est négative, et ce n'est pas grave, on y va tout de même. Il faut vous rappeler qu'on est en train, potentiellement, d'exposer des malades, lesquels ne sont peut-être pas si nombreux, à des traitements pour lesquels on n'a pas de données, pour lesquels on ne sait pas si on va leur donner un traitement qui, non seulement, ne va pas améliorer leur survie, mais qui peut potentiellement avoir des effets indésirables importants. Il y a des mortalités précoces avec ces médicaments, surtout sur des malades qui sont en mauvais état général.

Je voulais tout de même, moi aussi, vous alerter sur le fait que l'enthousiasme d'un mécanisme, et il y a plein de situations en médecine où on a montré que ça ne suffisait pas à un raisonnement mécanistique. Sinon, on ne serait pas là, on n'aurait même pas besoin de venir.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- Je suis d'accord Sylvie. Je pondérerais la biologie, plus le taux de réponse, plus quelque chose de conditionnel qui nous permette d'avoir plus de patients.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Oui, mais je peux vous montrer des résultats sur le 5-FU, il y a longtemps, en cancérologie. Dans un essai de phase II, c'était hyper élevé. Après, ils ont fait des essais randomisés et ça a dégingolé. C'est une vision forcément biaisée, l'idée qu'on a d'un taux de réponse sur une phase II. C'est souvent largement surestimé, il ne faut pas l'oublier.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- Juste concernant le mécanisme d'action, j'enchaîne parce qu'il me semble, mais là, je laisserai le chef de projet confirmer, qu'il y a déjà dabrafenib/trametinib comme association qui ont le même mécanisme d'action et pour lesquelles, justement, ils ont eu la même chose : un positionnement sur la deuxième ligne uniquement. Pour rebondir sur ce que vient de dire Veronique, ce n'est pas non plus un truc tout à fait nouveau ni un mécanisme d'action inédit.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Désolé pour ceux qui avaient levé la main. On va s'arrêter là. Le bureau était d'avis de garder la même évaluation. La demande du laboratoire porte sur l'évaluation de la première ligne où on avait mis un SMRI, et où ils veulent un SMR modéré et une ASMR V. Je vous laisse voter sur maintien ou pas maintien de ce SMRI.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 22 votants : il y a 17 voix pour le maintien et 5 voix contre.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Merci.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.**- Pierre, s'il te plait. La décision que l'on prend là, ça veut dire que ces patients, on leur proposera uniquement des soins de support. Ils n'ont plus de droits. Ils ne sont pas éligibles à la chimiothérapie, pas à l'immunothérapie, donc ce sera des soins de support, c'est bien ça ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Ils ont la chimiothérapie.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.**- Alors qu'en deuxième ligne, on l'a approuvé. C'est incompréhensible comme position.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Encore une fois, je reviens sur la question et c'est ce que je disais tout à l'heure : considère-t-on que ces patients qui sont en première ligne et qui ne sont pas éligibles à l'immunochimiothérapie et qui ne sont pas éligibles à la chimiothérapie, peut-on considérer qu'ils sont à ce moment-là en deuxième ligne ? C'est ce que nous avons dit la

dernière fois. Autrement dit, auront-ils accès au remboursement dans une condition de deuxième ligne ?

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Non. Ils n'ont pas eu de première ligne, alors que fait-on ? On leur donne une première ligne pour les affaiblir et les mettre en l'air, et derrière, on va leur donner en deuxième ligne ? Si on n'est pas dans les recommandations, le remboursement peut être suspendu à tout moment.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- On est resté dans cette ambiguïté, et tout à l'heure certains d'entre nous ont bien compris qu'à ce moment-là, on était en deuxième ligne de façon implicite. C'est bien ce qu'on a dit tout à l'heure et que le chef de projet nous a également dit pendant le Bureau. Il faut être précis sur ce sujet.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Il faut l'écrire, Michel, il faut l'écrire sur l'avis. Ce n'est pas possible de donner un avis en considérant que celui qui n'a pas accès en première ligne n'a aucun traitement et ne puisse pas avoir accès à cette thérapie ciblée qui donne certains résultats, même si c'est très faible. Ensuite, les dérogations à la CNAM ne se font pas comme cela : il faut que l'oncologue demande, il faut qu'il y ait l'accord. Cela ne se fait pas comme cela.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- C'est la première fois que vous raisonnez comme cela. C'est souvent qu'on nous donne un développement très modéré en deuxième ou troisième ligne, et après on descend. C'est toujours le cas. Je ne comprends pas pourquoi vous réagissez tout d'un coup.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Il y a tout de même un paradoxe sur le fait qu'en soi, nous considérons dans nos discussions que ces patients pourront y avoir accès parce qu'on l'a validé sur la deuxième ligne, mais que de l'autre côté, du côté du prescripteur, on se dit : non, on ne peut pas le prescrire. Nous avons l'impression que ces patients peuvent l'avoir, et de l'autre côté, ils ont l'impression que non, a priori, ils ne vont pas le prescrire parce qu'ils ont peur des conséquences, des contrôles. Alors que j'ai la sensation que, sur le fond, on est d'accord : on se dit que celui qui ne peut pas recevoir la chimio-immunothérapie en première ligne, doit avoir ce traitement, quel que soit le libellé qu'on met, première ou deuxième ligne, en fonction de comment on a envie de le formuler.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- J'avoue que j'étais très sensible à ce qu'a dit Michel et que j'ai voté non-changement là-dessus, en partant du principe qu'on en ferait des deuxièmes lignes.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Mais ce qu'ils disent, c'est que ce n'est pas comme ça qu'ils le comprennent, c'est tout de même embêtant.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, je suis d'accord avec toi.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- La notion de ligne, c'est ce que reçoit le patient en oncologie, en l'occurrence, ce n'est pas la stratégie thérapeutique, c'est vraiment ce que reçoit le patient de façon successive.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Plusieurs personnes côté SEM veulent intervenir.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.**- Plusieurs choses. Déjà, peut-être, il faut rappeler la manière dont cela a été écrit au niveau du SMR : « Le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules, avancé, porteurs d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>, en deuxième ligne de traitement et plus, après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapies ». Il y a la notion de « on arrive après quelque chose ». S'il n'y a rien... ça se relis là, parce qu'il faut être clair.

Après la question de ce qui peut se passer en pratique, c'est vrai que c'est moins notre question. Avec ça écrit, cela pourrait-il poser problème, ne pas poser problème ? Comment est-ce interprété ? La question est tout de même difficile.

Au-delà de ça, s'il y a le moindre doute de la part d'un membre de la commission sur comment ça peut être interprété, il faut l'écrire plus précisément. Il ne faut pas rester avec un doute sur comment l'avis va être interprété. Il faut clarifier les choses. Si on veut dire que tous les patients soient traités en première ligne quand ils doivent être traités en première ligne, il faut l'écrire. Il ne faut pas rester avec le doute.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Soit c'est clairement écrit, soit on revote.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Oui, ou on explicite la deuxième ligne. Là on a mis « après échec », on peut mettre « après échec ou inéligibilité ».

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT - Intolérance**

**M. BEAUFILS, pour la HAS.**- On l'a déjà fait.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Si toutes les personnes qui ont voté maintient.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.**- Mais il ne faut pas rester avec un doute si on se demande comment tout ça va être interprété, alors qu'on pense que ça pourrait être interprété comme ça.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, mais dans ce cas que ce n'est pas une vraie deuxième ligne, parce que la deuxième ligne, ce n'est pas les patients inéligibles, c'est ceux qui ont déjà reçu un traitement.

**M. BEAUFILS, pour la HAS.**- Il faut être clair sur ce qu'on veut. Soit on considère que les données ne sont pas suffisantes pour légitimer une prise en charge en première ligne, et c'est sur les données, soit on considère que les données sont suffisantes pour légitimer une prise en charge en première ligne, quelle que soit la situation particulière. Il faut l'écrire, mais il ne faut pas rester avec un « on pense que ça pourrait être utilisé comme ci, comme ça ».

**M. le Pr COCHAT, Président.**- OK.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je crois qu'il y a une ambiguïté importante : ils veulent que ce soit écrit en première ligne, parce que, dans son esprit, il commencera peut-être assez souvent directement par ce médicament. C'est ce qu'il a laissé entendre en permanence dans l'ambiguïté de sa présentation.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Mais il suffit d'écrire « en première ligne uniquement pour les patients inéligibles à la chimio-immunothérapie, ou « en deuxième ligne » et en incluant les patients inéligibles à la chimio-immunothérapie.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je suis assez d'accord avec toi Catherine.

**M. le Dr FACON, membre de la CT.**- C'est plus facile de modifier l'avis précédent, finalement.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- La deuxième ligne, je crois que c'est mieux.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Le chef de projet.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Je voulais rappeler que dans cette population qui est inéligible, bien sûr il y a une impasse thérapeutique, mais on n'a absolument aucune donnée clinique. C'est une première chose.

Deuxième chose, je reprojette cette diapositive du laboratoire qui nous indique que, dans ce cadre, on a à peu près un tiers des patients qui sont sous thérapie ciblée, c'est-à-dire sous l'association dabrafenib-trametinib, qui a eu un SMR insuffisant en première ligne. Aujourd'hui, il y a bien un tiers des patients qui sont traités par cette association pour laquelle vous avez donné un SMR insuffisant.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- En dehors des recommandations justement, c'est ça qui ne va pas.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- D'où une inégalité d'accès aux soins à ce moment-là : il y a des endroits où c'est remboursé, d'autres où ce n'est pas pris. C'est plus pertinent.

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Ce n'est pas remboursé, si c'est SMR insuffisant.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- C'est pris en charge par l'hôpital.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Non, c'est en ville.

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- On est en ville.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- C'est en ville, c'est ce qu'on disait tout à l'heure : c'est sur demande de prescripteur et accord dérogatoire des caisses le cas échéant. Là, on est dans une situation où j'ai l'impression que vous avez voté initialement un SMRI à l'unanimité en première ligne parce qu'il y avait des comparateurs. On aura toujours d'autres situations où il existera quelques patients inéligibles aux comparateurs, et on ne met pas pour autant de SMR suffisant dans ces populations de patients lorsqu'on n'a pas de données. Je comprends la gêne qu'il y

a aujourd'hui parce que le besoin est important et les résultats sont bons dans d'autres profils de patients. Aujourd'hui, vous devez juger sur pièce, sur les données que vous avez.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Cela se produit régulièrement en cancérologie. Il y a toujours des patients qui vont être inéligibles à l'immunothérapie ou à la chimiothérapie. On fait rarement ce distinguo de patients qui ne peuvent pas recevoir la chimiothérapie ou l'immunothérapie.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- La logique, c'est tout de même de s'en tenir à cela.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Si cela convient à tout le monde.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Non, cela ne convient pas à tout le monde, mais c'est la majorité.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je pense qu'il faut revoter, Pierre. Il y a des gens qui sont restés sur l'ambiguïté. Il faut revoter, même si cela arrive au même résultat, au moins ce sera clair.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- OK.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- Il faut que l'on change la formulation.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Non, peut-être pas.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Chez les patients en première ligne, inéligibles aux immunothérapies.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On n'a pas de données. N'oubliez pas, dans votre vote, et c'est ce qui va me bloquer, on n'a pas de données sur cette population.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- On a les données de PHAROS. Ils n'avaient jamais reçu de traitement.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Il y a les deux : des patients qui étaient en première ligne et des patients en deuxième ligne, dans PHAROS.

**M<sup>me</sup> le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.**- Il n'y avait pas de patients non éligibles à la chimo-immunothérapie.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je ne me rappelle pas si la stratification permet de les isoler ceux-là.

**Un chef de projet pour la HAS.**- La stratification permettait d'avoir des résultats en première ligne et en deuxième ligne, mais on n'avait pas de patients qui étaient ciblés non éligibles ou intolérants à l'immunothérapie ou à la chimiothérapie. Dans le vote, si vous revotez, faut-il modifier le SMR insuffisant dans cette sous-population ou modifie-t-on la deuxième ligne en disant que c'est en deuxième ligne, aujourd'hui, c'est en échec à l'immunochimiothérapie.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Non, on ne peut pas. La demande ne porte pas sur la deuxième ligne. On ne peut voter que sur la première, et on pourrait ajouter « en première ligne chez les patients non éligibles. »

**M. le Dr FACON, membre de la CT.**- La non-éligibilité à l'immunothérapie, c'est quoi exactement ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est ce qu'il a dit : l'œdème cérébral, notamment, et nécessité des corticoïdes.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Les greffés

**M. le Pr COCHAT, Président.**- J'imagine que ça peut se présenter assez souvent.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Les pathologies auto-immunes, intercurrentes.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Les patients greffés, où c'est formellement contre-indiqué.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, il y en a, c'est sûr.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Il y en a, mais on est dans une population déjà avec la mutation BRAF, c'est très rare.

**M. le Dr FACON, membre de la CT.**- Oui, on est déjà sur 50 patients.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On ne peut pas jouer sur le nombre, pour moi ce n'est pas un critère. Même s'il y a trois patients, ce sont trois patients qui sont concernés. Ce n'est pas le nombre qui va être un facteur.

**M. le Dr FACON, membre de la CT.**- Ces médicaments sont en ville. Ces patients arrivent à accéder aux traitements dans la réalité.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Dans la réalité, c'est en train de changer. On est en train de durcir les règles sur le remboursement. Si les recommandations ne sont pas acceptées, il peut y avoir un retour des caisses pour dire « non, ne rembourse pas ». Des patients se voient proposer par l'hôpital de payer 7 000 euros par mois. On le reçoit à la Ligue.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est vrai. Je suis d'accord, Charlotte pour qu'on revote sur la première ligne chez les patients non éligibles.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Si jamais vous changez un avis sur la première ligne, c'est-à-dire hors SMRI, il va falloir rappeler l'autre association pour laquelle vous le même SMR.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, c'est le même problème. C'est vrai.

**M<sup>me</sup> le Dr SIMONIN, membre de la CT.**- Je pense qu'il vaut mieux libeller la deuxième ligne un peu plus correctement. Après, s'il n'y a pas de données et qu'on est là en train de dire qu'il

faut absolument des données, c'est sûr qu'il faut des données scientifiques. Mais en attendant, il y a des patients qui sont très rares qui n'auront plus de traitement.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Non, parce que ce n'est pas une vraie deuxième ligne. C'est ce que je pensais au départ, mais plus j'avance, plus je pense que c'est une vraie première ligne chez des patients particuliers. Rapidement Albert.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- Autant je peux comprendre qu'il puisse y avoir des intolérants sur l'immunothérapie, mais la chimiothérapie ? Les patients avant étaient traités par chimiothérapie. Comment vous définissez les patients qui ne relèveraient pas de la chimiothérapie ? Qui sont ces patients ? Autant ils ne la tolèrent pas ; s'ils ne la tolèrent pas, c'est qu'ils l'ont essayée. Pour dire qu'ils sont intolérants, il faut qu'ils l'aient eue. Mais ne relevant pas de la chimiothérapie, avant, on ne traitait les patients que par chimiothérapie, et ils l'avaient tous. On ne faisait pas des soins de support et on proposait toujours quelque chose. Comment allons-nous définir ces patients ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Ce n'est pas tout à fait vrai. Parfois on ne propose pas le traitement. Il y a des gens qui reçoivent des soins de support exclusifs.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- D'accord. Alors, Audrey, qui sont ces patients qui ne relèveraient pas de la chimiothérapie, qui ne pourraient pas supporter la chimiothérapie et qui pourraient bénéficier de ce traitement ? Le chef de projet a rappelé qu'il y avait des événements indésirables de grade 3 dans 60 % des cas. Alors, qui sont ces patients ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- La toxicité avec les traitements d'oncologie, il y en a toujours, mais ce n'est pas forcément exactement le même profil. C'est pour cette raison que parfois, tu peux avoir une contre-indication à un traitement parce que tu as une maladie rénale, tu as une maladie hépatique, et que tu vas pouvoir supporter de la toxicité cutanée. Inversement, d'ailleurs, dans l'autre sens aussi. Oui, ces situations existent. Encore une fois, c'est une petite population.

Moi, ce qui me gêne vraiment, c'est que dans la discussion, ce qu'on a dit, c'est que ces patients qui ne pourraient pas avoir le traitement en première ligne, on considère qu'ils peuvent l'avoir. C'est dans cet esprit qu'on a voté et qu'au final, j'ai l'impression que l'application sera tout de même différente, alors que sur le fond, on était plutôt d'accord sur la nécessité de permettre l'accès à ce traitement. C'est paradoxal parce qu'en plus on a eu cette discussion.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On va avancer sinon, on va y passer à la nuit. Merci au chef de projet d'avoir relancé le débat parce que c'est important. Merci à tous pour vos propositions. Non, mais c'est vrai que c'est important. Je propose qu'on vote sur la formulation de la première ligne, mais en la précisant, en parlant des patients non éligibles à l'immunothérapie et non éligibles à la chimiothérapie. On vote là-dessus.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- Tu peux répéter, Pierre ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On vote sur le SMR, parce que c'est la demande du laboratoire, uniquement de la première ligne non éligible à l'immunothérapie ou à la chimiothérapie.

**M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT.**- Et à la chimiothérapie ? Ou à la chimiothérapie ? Et/ou, ça veut dire qu'on n'est pas forcément dans les mêmes 30 % par rapport à la diapositive du chef de projet.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Si on vote un SMR suffisant, il faut voter une ASMR.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- Si on vote suffisant, bonjour pour l'argumenter après.

**M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Ça va faire une jurisprudence pour toutes les maladies où il y a un sous-groupe de patients qui n'a pas d'alternative.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- On n'a pas pu avoir d'essai en phase I.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Vous êtes pessimiste. Ce sera peut-être le même vote, mais non ambigu.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Il faut qu'on change la doctrine qu'on a écrite.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On y va.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous êtes 22 votants. Concernant le SMR, j'ai 14 voix pour insuffisant, 3 voix pour faible et 4 voix pour modéré.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien, merci.

INDEX

*Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude du terme suivant :*

RSS .....3

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