



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 septembre 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.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire entrer Monsieur Pourmir.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Pourmir en situation de conflit d'intérêts.

(Le Dr Ivan Pourmir rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Pourmir. Merci de vous être connecté plus tôt.

M. POURMIR.- Les chefs de projets vous ont-ils présenté le contexte et la prise en charge de la pathologie déjà ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, pas encore, on vous attendait pour commencer. On n'a rien fait encore pour l'instant.

M. POURMIR.- Je les laisse faire cette partie, si vous êtes d'accord, et je me focaliserai juste sur mes points relevés sur l'analyse critique des données présentées et l'intérêt en pratique clinique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument, c'est tout à fait ça. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de BRAFTOVI et MEKTOVI qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole et on aura l'évaluation méthodologique du professeur Roustit ensuite.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous évaluez la demande d'extension d'indication de droit commun de l'association de BRAFTOVI, l'encorafenib en 75 milligrammes en gélules et de MEKTOVI, le binimetinib en 15 milligrammes et 45 milligrammes en comprimés pelliculés. L'encorafenib est un inhibiteur de la kinase RAF et le binimetinib est un inhibiteur de MEK. Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. L'indication concernée est le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600E.

Le laboratoire revendique en première ligne un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge et pas d'ISP ; et en deuxième ligne, un SMR faible, une ASMR V dans la prise en charge et pas d'ISP, sachant qu'en deuxième ligne, il revendique un alignement avec l'association déjà existante de dabrafenib-trametinib.

Pour la stratégie thérapeutique en première ligne, les recommandations préconisent, soit une association d'inhibiteurs de BRAF et MEK, soit TAFINLAR et MEKINIST, l'association déjà existante qui a obtenu un SMR insuffisant, et BRAFTOVI-MEKTOVI qui est évaluée aujourd'hui, ou l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie, sachant que l'immunothérapie en

monothérapie a une AMM uniquement chez les patients avec un statut PD-L1 supérieur à 50 %. La chimiothérapie sans immunothérapie est utilisée chez certains patients qui ont une contre-indication à l'immunothérapie. En deuxième ligne, l'association d'inhibiteurs de BRAFTOVI-MEKTOVI est aussi recommandée, sachant que TAFINLAR et MEKINIST ont obtenu un SMR faible et une ASMR V, et BRAFTOVI-MEKTOVI est celle évaluée aujourd'hui. Également, la chimiothérapie ou l'immunothérapie sont recommandées en ayant l'AMM en deuxième ligne.

La demande repose sur les résultats d'une étude de phase II, PHAROS, ayant inclus des patients naïfs de traitement, 59 patients et 39 patients en deuxième ligne, des patients ayant reçu la chimiothérapie ou un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1 administré seul ou en association à une chimiothérapie.

Le critère de jugement principal était le TRO évalué par un CRI, il était de 75 % en première ligne et de 46 % en deuxième ligne. Les autres critères de jugement étaient exploratoires. La qualité de vie n'a pas été évaluée.

Concernant la tolérance, il y avait 60 % d'effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les patients en première ligne et 46 % des patients en deuxième ligne. Il y avait plus de 40 % d'effets indésirables graves et 15 % d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt des traitements par cette association. En première ligne, il y a eu 8 % de décès liés à des effets indésirables et 18 % pour les patients en deuxième ligne.

Le laboratoire a également fourni en première ligne une étude de comparaison indirecte sur données individuelles. Les bras comparateurs externes étaient issus de la base de données en vie réelle ESME. Le critère de jugement principal était la survie globale avec un *HR* significatif de 0,38. En deuxième ligne, il avait fourni une MAIC. Je laisserai nos experts revenir sur ces deux études plus en détail.

Concernant les points de discussion, il s'agit d'une étude mono-bras alors que des comparateurs existaient au moment de son initiation. L'étude est de faible effectif, 59 patients en première ligne et 39 patients en deuxième ligne. Il est impossible d'interpréter les résultats de la SSP et de la survie globale du fait du caractère non comparatif de l'étude et du caractère exploratoire des analyses. La valeur pronostique de la situation BRAF est mal établie. Il n'y avait pas de données de qualité de vie et les limites méthodologiques des comparaisons indirectes fournies.

Nous avons fait appel au Docteur Yvan Pourmir en qualité d'expert externe et au Professeur Mathieu Roustit en qualité d'expert interne. Je les remercie et je leur laisse la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Pourmir, c'est à vous.

M. POURMIR.- Bonjour, je suis cancérologue thoracique à l'hôpital Georges-Pompidou. Je n'ai pas de lien d'intérêt avec ce dossier, bien sûr.

Les points que je voulais soulever : on a une étude non comparative dans l'indication de première ligne et de deuxième ligne des cancers bronchiques BRAF-mutés pour cette

combinaison. Il y a eu des changements de propriétés intellectuelles du médicament historiquement. Je crois qu'il est illusoire d'espérer une étude comparative. Après, était-elle faisable ? C'est un autre débat, mais on n'aura certainement pas une étude comparative prospective entre cette combinaison et le standard de traitement en première ligne du cancer du poumon BRAF-muté.

Toujours est-il qu'avec ce que l'on a, on peut constater qu'il y a une activité tumorale très forte, mesurée par le taux de réponse objective, en première ligne et un peu moindre en deuxième ligne, mais qui reste très forte pour la deuxième ligne également. Pour pouvoir l'interpréter, comme toujours pour le taux de réponse objective, il faut savoir d'où on part. Si on fait diminuer de plus de 30 % le diamètre de quelque chose qui est minuscule, finalement, ce n'est pas forcément très convaincant. Par contre, si le médicament a été donné chez des personnes qui avaient une charge tumorale importante, et des grosses tumeurs, là, c'est conséquent. C'est souvent le cas avec les cancers du poumon, BRAF-mutés ou pas, diagnostiqués au stade métastatique.

Ce qui est rassurant c'est que ce taux de réponse a été reproduit dans une cohorte de vie réelle, une étude de l'intergroupe francophone de cancérologie thoracique. C'est un point positif aussi.

Après, le profil de tolérance, comme on pouvait s'attendre, est très différent de celui de la chimio-immunothérapie, avec une pharmacodynamie différente aussi. Les modalités de traitement sont très différentes également. Cela peut être un plus éventuellement dans certaines situations particulières de contre-indication. Par exemple ce serait le cas en raison des effets secondaires que l'on attendrait du traitement standard, ou des modalités d'administration qui ne peuvent pas se faire, puisque les chimiothérapies sont effectuées en perfusion, certaines devant être perfusées sur des cathéters centraux, etc.

Ensuite, on va sauter la méta-analyse en direct.

L'étude comparative sur données individuelles, ERASME, a le mérite d'exister, même si elle a de très nombreuses limitations. Celles qui me semblaient importantes, je les ai listées et détaillées dans mon rapport, je ne vais pas revenir sur toutes. C'est vrai que c'est un gros sujet actuellement, l'émulation d'essais cliniques. On peut certainement aboutir à des résultats intéressants avec l'émulation d'essais randomisés et contrôlés, et cela a été montré empiriquement dans des publications importantes. Mais cela ne veut pas dire que c'est toujours le cas, bien sûr. Cela dépend très fortement du sujet et de la base de données dont on part.

À mon sens, et vous en discuterez avec les méthodologistes sûrement aussi, là où on a pu avoir des résultats très convaincants avec les émulations d'essais randomisés et contrôlés, c'est : quand on va émuler l'essai dans une même population de départ ; qu'on va piocher des patients en nombre suffisant et avec une granularité des données suffisantes sur leurs caractéristiques, qui permettent de bien les équilibrer ; et surtout qui sont piochés finalement dans une même population et une même base de données qui s'intéresse à la même

population ; pour ensuite constituer deux groupes qu'on essaie d'équilibrer au maximum, par exemple avec un score de propension.

Mais là, ce n'est pas la situation dans laquelle on était. On est dans une situation, pour l'étude ERASME, où l'on va piocher des patients dans deux populations très différentes : une population qui est celle des patients enrôlés dans des études de phase II. Ce sont des études relativement précoces, avec tout un tas de contraintes déjà sur leur état de base, sur l'absence de comorbidité, etc., et sur le fait que leur cancer n'évolue pas trop vite. Parce que cette éligibilité à l'étude doit se maintenir pendant tout le processus d'inclusion, qui est important. C'est donc un bras de l'étude.

L'autre bras, on va le piocher dans une population de patients qui sont potentiellement complètement différents, à qui on n'a pas demandé d'être éligibles à un essai clinique de phase précoce. C'est une base de données qui se targue d'être une base de données de vie réelle, avec certes, on essaie d'avoir des patients qui sont en bon état, mesurés par leur *performance status*, mais ça s'arrête là. Sinon, rien ne garantit que ce soit, comme dans le cadre d'un essai précoce, des patients qui n'ont pas des comorbidités importantes, c'étaient d'ailleurs des critères d'exclusion de l'étude PHAROS. Rien ne garantit qu'ils n'ont pas un cancer qui, bien qu'étant PS 0 ou 1 à la *baseline*, progressent tellement vite que leur état général se dégrade rapidement et génèrent des complications aussi rapidement. Ces complications seraient des critères d'exclusion et des freins à l'inclusion dans la cohorte de phase II.

Cela peut donner, je pense, des déséquilibres majeurs et une confusion résiduelle majeure qui se répercute notamment sur la survie globale. Personnellement, j'apporte peu de crédit, à un résultat qui soit positif ou négatif. Je ne l'estimerai clairement pas définitif et apte à contrôler la confusion résiduelle.

Quand on est dans cette situation d'émulation de RCT, oui, mais avec chaque bras qui est pioché dans des populations complètement différentes. Je crois qu'on atteint les limites de cet équilibre de la confusion qu'on peut créer, enfin des facteurs de confusion.

Avec toutes ces réserves, c'est tout de même la seule étude comparative dans cette indication avec ce médicament. Il y a cet avantage peut-être au concurrent qui serait potentiellement le dabrafenib-trametinib, qui est utilisé en deuxième ligne, mais pas en première ligne.

Avec toutes ces réserves, on peut réfléchir à qui, ou pas, ce serait intéressant de donner ces médicaments.

Pour la première ligne, c'est délicat et il faut prendre en compte toutes ces incertitudes. Personnellement, avoir à disposition cette thérapie, je trouverais que c'est une alternative bienvenue, mais dans des cas spécifiques. Je ne la donnerai certainement pas dans le cas général à tout patient qui a une mutation de BRAF V600E, et encore moins autres, en première ligne et qui serait éligible au traitement de première ligne standard. Parce que le traitement de première ligne standard, contrairement à cela, a un niveau de preuve bien plus élevé.

Il n'y a pas de raison a priori de croire, comme l'a dit le chef de projet, que sous ce traitement, les patients qui ont un cancer BRAF V600E muté réagissent différemment. C'est vraiment l'immunothérapie ou la chimio-immunothérapie qui, à l'heure actuelle, offrent des perspectives pour des cancers du poumon de rémission prolongée, voire partielle, voire parfois complète. On a des exemples de patients qui arrivent métastatiques maintenant et que l'on suit pendant des années et qui sont même sans traitement après avoir reçu de l'immunothérapie ou de la chimio-immunothérapie. C'est quelque chose qu'on ne voit avec aucune autre thérapie.

Je ne vois donc pas de raison de priver le patient, dans le cas général, qui a un cancer BRAF V600E, de cette opportunité d'avoir un traitement bien évalué et qui peut lui offrir cela.

Ensuite, là où cela peut être intéressant, c'est pour des patients qui auraient une contre-indication à l'immunothérapie et/ou à la chimiothérapie, si ce sont des patients qui ne sont pas éligibles à l'immunothérapie en monothérapie. Ces contre-indications ne sont pas si rares. Par exemple, il y a des patients qui ont des maladies auto-immunes, des patients qui ont été transplantés, et pour lesquels il va y avoir un rejet de greffe quasi certain, des insuffisances rénales ou des choses comme cela.

Finalement, cette situation n'est pas si rare : avoir des contre-indications relatives ou absolues à la chimio-immunothérapie. Les patients BRAF sont rares, mais il n'est pas unimaginable d'en avoir un certain nombre confronté à ces problèmes de contre-indications au traitement de première ligne. Là ça peut être intéressant du coup d'avoir une combinaison de médicaments. Elle a bien sûr toutes les limites qu'on a dites, mais au moins, on peut dire qu'il n'y a pas de différence de survie globale catastrophique. Cette évaluation comparative, même si clairement on ne peut pas du tout en tirer une conclusion sur le bénéfice en survie, ne nous ferait pas dire « chez cette personne, c'est une perte de chance inacceptable de lui donner la combinaison encorafenil et metinib. ». Ça peut être intéressant de lui donner parce qu'elle a des contre-indications par ailleurs.

Certains patients refusent aussi absolument de recevoir un traitement intraveineux, d'autres patients ne peuvent pas le recevoir pour des problèmes d'accès veineux, parce que la chimiothérapie ne se fait pas, par exemple, sur une veine périphérique alors qu'ils doivent recevoir un produit de chimiothérapie qui doit passer sur une veine centrale.

Puis, dernière situation pour cette première ligne, également pour la deuxième ligne et ailleurs, qui est un peu plus débattable, mais qui me ferait considérer cette alternative, ce sont des patients qui sont fragiles. Bien sûr, notre standard de première ligne, c'est la même chose aussi, n'échappe pas à ce problème. Les essais cliniques pivots sont faits sur des populations de patients en bon état, généralement PS à 0 ou 1. Or il y en a qui ont des fragilités, chez lesquels on va être hésitant à débiter un traitement qui a des effets secondaires potentiels importants, notamment des patients âgés, fragiles, qui seraient éligibles seulement à une combinaison de chimiothérapie. Là, je me dis que ça peut être intéressant d'essayer ce traitement qui, avec toutes les limites qu'on a, n'a pas d'effets secondaires foudroyants évidents. Bien sûr, on a vu qu'il y avait des événements indésirables

graves, voire des décès liés au traitement, mais ça n'apparaît pas avoir une toxicité foudroyante, et en observation de routine, ce n'est pas le cas non plus.

L'avantage, c'est que l'on peut l'arrêter chez quelqu'un chez qui on hésitait à initier un traitement du fait de ses fragilités, à initier une chimio-immunothérapie. On peut commencer le traitement en comprimés, puis au moindre signe de mauvaise tolérance ou de désir du patient d'arrêter, on l'arrête. Alors que quand la dose totale de chimio-immunothérapie est délivrée en une perfusion pour trois semaines, après, ça peut se passer mal et on ne peut rien faire.

En deuxième ligne, ça me paraît plus évident de l'utiliser, parce que contrairement à la première ligne, il n'y a pas de chimio-immunothérapie dont on attend un bénéfice majeur et une rémission prolongée dans certains cas. Là, on a juste des monothérapies de chimiothérapie qui, clairement, ne font pas de miracle. Souvent, les patients arrivent dans un état, en deuxième ligne, où ils ne sont plus éligibles à la chimiothérapie parce que trop de complications du cancer ou trop de complications, notamment hématologiques, de la première ligne de chimiothérapie. Ça fait que très rapidement on ne peut pas leur donner les doses optimales de chimiothérapie en monothérapie de deuxième ligne.

Là, on a un traitement qui cible spécifiquement l'altération de ce cancer, qui garde un taux de réponse objective important. Vous me corrigez si je me trompe, mais contrairement au dabrafenib-trametinib, il y a une étude prospective qui inclut des patients qui ont reçu de la chimiothérapie en première ligne. Tandis que l'étude pivot de phase II du dabrafenib-trametinib en deuxième ligne, c'étaient des patients qui étaient traités par de la chimiothérapie classique. Cette étude a été faite antérieurement, elle a fini ses inclusions, je crois, en 2014 ou 2015, il n'y avait même pas encore d'immunothérapie en deuxième ligne. Ça apporte peut-être un peu plus de niveau de preuve, même s'il reste faible. Là, j'hésiterais moins à l'utiliser.

C'étaient toutes les remarques que j'avais à faire. Je suis à votre disposition pour les questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup pour votre présentation bien complète. Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Merci. Effectivement, comme l'a dit le docteur Pourmir, je vais d'abord parler de la première ligne avec cette étude ERASME. Là, on n'est pas dans le cadre de l'émulation d'essais cible, mais bien d'une comparaison indirecte. Effectivement, l'approche qui a été retenue, c'est l'approche du contrôle externe avec un groupe synthétique. J'ai essayé de la schématiser. Vous voyez, en gros, on a l'essai mono-bras qui est représenté par des patients en vert, c'est l'essai PHAROS, et on va aller piocher des données issues d'une cohorte, en l'occurrence la base ESME, pour essayer de recréer un groupe contrôle qu'on appelle synthétique, qui va essayer d'être proche de l'essai mono-bras.

Je suis tout à fait d'accord avec ce qui a été dit sur le niveau de preuve limité de ces approches. Je voulais tout de même souligner quelques forces de l'étude, parce que ce n'est pas toujours le cas. D'abord, il y a eu le mérite d'avoir notamment un protocole et un SAP détaillés, avec

une évaluation de la faisabilité qui a été faite avant l'analyse. Le comparateur externe, c'est la base de données ESME, je ne connais pas exactement sa qualité, mais ce sont tout de même des données qui sont recueillies prospectivement, qui sont contemporaines. Par contre, on a des différences : ce sont des données françaises, alors que l'essai a été réalisé en Amérique du Nord. On peut souligner aussi le fait d'avoir choisi l'OS comme critère de jugement principal.

La PFS me paraissait tout de même assez problématique, parce que ce n'est pas la même définition entre l'essai mono-bras et la cohorte ESME. Ils n'avaient pas les critères RECIST notamment dans ESME. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle ils ont utilisé la PFS comme critère de jugement secondaire.

Ensuite, ils ont fait une pondération avec une méthode, la *standardized mortality ratio weighting*, qui se rapproche de l'IPTW qu'on a déjà vu, même si c'est un *estimand* différent. Ils avaient prévu des analyses quantitatives de biais, même s'ils n'ont pas pu toutes les réaliser.

Les faiblesses, on les a dites, c'est qu'il y a toujours de la confusion résiduelle qu'on ne peut pas exclure dans ce type d'approche. La PFS, j'en ai déjà parlé.

Le résultat principal, le chef de projet nous l'a déjà dit, c'est un effet non significatif sur l'OS et un effet significatif sur la PFS, mais qui est un critère exploratoire. Il y a en plus les limites dont j'ai parlé tout à l'heure, c'est-à-dire une différence de définition de la PFS entre l'essai mono-bras et le contrôle externe.

En termes de sécurité, il y a assez peu de données, puisque c'est une approche méthodologique qui rend difficiles finalement les comparaisons en termes de *safety*. Le seul critère que j'ai retrouvé, c'était les arrêts de traitement pour toxicité, qui étaient plus fréquents dans le groupe intervention que dans le groupe contrôle.

Au total, on a une étude de comparaison indirecte qui est tout de même plutôt bien construite, mais sur un petit effectif avec de la confusion résiduelle, certes, mais avec un résultat non significatif et donc une absence de démonstration d'un bénéfice en première ligne. On pourra discuter après, ce que disait le docteur Pourmir, sur la place de ce médicament en première ligne dans des cas très particuliers, mais ce qui impliquerait probablement de restreindre le périmètre par rapport à l'indication de l'AMM.

En deuxième ligne, là, c'est une méthode encore plus indirecte. J'ai essayé de la schématiser, j'espère que je l'ai bien comprise : l'idée, c'était de faire une MAIC sur un groupe synthétique externe, c'est pour cela que je les qualifie de très indirectes. En gros, on se base sur une MAIC qui prend pour données agrégées un groupe synthétique qui avait été réalisé pour faire le contrôle externe de l'association dabrafenib-trametinib dans une précédente étude de comparaison indirecte. Comme il y a des critères de jugement de temps jusqu'à événement, ils ont dû reconstruire une pseudo-population à partir de ces données agrégées, face à laquelle ils ont pondéré les données de l'essai mono-bras pour qu'il y ait des données ajustées sur les covariables.

J'ai noté tout de même pas mal de faiblesses, pour le coup : pas de protocole, pas de plan d'analyse, très peu d'informations sur le choix du critère de jugement principal, la gestion du risque alpha. Bref, c'est assez difficile de tirer des conclusions de cette étude.

Je vais tout de même vous montrer les résultats, qu'ils affichent comme résultat principal après pondération, il y a beaucoup de résultats qui sont présentés : certains sont significatifs d'autres pas. Le critère de jugement PFS est significatif, mais là encore, ça reste exploratoire, avec de toute façon des limites méthodologiques très nombreuses. Je ne vais pas détailler, mais cette approche méthodologique fait tout de même qu'on a énormément d'incertitudes sur l'estimation de l'effet traitement, et donc une absence de démonstration convaincante face au comparateur. En plus, il y a la question du comparateur, puisqu'ils ont pris le groupe contrôle de la comparaison externe de dabrafenib-trametinib. Cela pourrait être un comparateur pertinent, si j'ai bien compris, mais là, il faudrait la confirmation du docteur Pourmir, pour être un comparateur pertinent en deuxième ligne, puisqu'il est disponible, semble-t-il, dans cette indication.

J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Pourmir, veut-il répondre d'abord à la question de Mathieu Roustit, peut-être, que tu peux reformuler ?

M. POURMIR.- C'était pour la deuxième ligne, est-ce le comparateur pertinent de dabrafenib-trametinib ? Oui, tout à fait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Dominique Trégoures.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT. Je voulais revenir sur la posologie qui oblige le patient à avaler, d'après ce que je vois, des gélules qui sont assez grosses, puisqu'elles sont de 22 millimètres. D'autre part, vous parlez d'arrêt de traitement. On parlait justement de la prescription par comprimé, mais là, elle serait peut-être justifiée, puisque ce sont des boîtes de conditionnement de 30 gélules ou de 42 gélules. C'était plutôt une réflexion.

M. POURMIR.- C'est une question de qualité de vie qu'il faudrait peut-être poser à des représentants de patients ou autres. Très concrètement, sur la qualité de vie, quand vous pouvez prendre votre traitement à domicile, ne pas avoir à faire des allers-retours à l'hôpital de jour, qui sont toutes les trois semaines au minimum, parfois plus, et avoir un cathéter qui vous est implanté, etc. C'est à prendre en compte, bien sûr, même si avaler ces gros comprimés, ce n'est pas facile.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Audrey Bellesoeur.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je voulais juste avoir confirmation. Ces données de la base ESME, c'est la meilleure appréciation qu'on a du bénéfice du traitement standard dans la population BRAF V600E ? Ou a-t-on des données qui nous permettent de juger du bénéfice de la chimio-immunothérapie ? J'imagine qu'ils n'étaient pas très nombreux dans les essais pivotaux et qu'on n'a pas forcément les données sur ce sous-groupe.

M. POURMIR.- Oui, à ma connaissance, il n'y a pas énormément de données, parce que les patients BRAF V600E sont rares en général. Ce n'est pas évident de tous les rassembler dans une même grosse cohorte. L'intérêt de la cohorte ESME, déjà, c'est celle d'Unicancer, de donner une idée de ce qui se passe de façon un peu représentative en France. Et surtout, même tous les patients BRAF V600E de ESME n'ont pas été pris pour évaluer le bénéfice de la chimio-immunothérapie chez eux, c'était un problème différent. Là, c'était de sélectionner ceux qui pouvaient remplir les critères d'inclusion et constituer un groupe synthétique. Ça aurait été encore une problématique différente de prendre tous les patients BRAF V600E ou non-E d'ESME et de voir, s'ils se comportent différemment sous chimio-immunothérapie que, le cas général du cancer du poumon non à petites cellules en première ligne.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- OK. Sur le choix comme critère de jugement principal du taux de réponse, je trouvais que ce n'était pas hyper classique. En plus, on sait qu'avec les thérapies ciblées, parfois, il peut y avoir un taux de réponse important, mais une durée brève.

M. POURMIR.- Vous voulez dire pour PHAROS ou pour ERASME ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour PHAROS, puisque ERASME en découle.

M. POURMIR.- Oui, pour une phase II, ce n'est pas inhabituel, mais c'est sûr que ce n'est pas toujours suffisamment rassurant. Notamment si on pense qu'il y a une toxicité importante, l'activité antitumorale peut être importante et on peut avoir une mauvaise survie globale, par exemple. Bien sûr, la durée de réponse pose aussi des questions. Il y a toujours cette question que les critères RECIST sont très imparfaits. C'est bien de se targuer d'avoir un taux de réponse de 70 %, mais si on a fait disparaître 70 raisins secs, ce n'est pas forcément une victoire. Par contre, si on a fait un peu diminuer en volume des pamplemousses ou des pastèques, là, vraiment, c'est qu'il y a une vraie activité tumorale. Mais ça, on ne le sait pas. Je ne sais pas si vous les avez obtenus, mais il faudrait, par exemple, c'est une remarque générale, avoir la somme des lésions ciblées dont on part avant de se dire « c'est super, elle a diminué de 30 % ». Si on fait diminuer de 30 % un truc tout petit en volume tumoral qui a déjà été réduit par la thérapie, c'est ridicule.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Merci.

M. Pr COCHAT, Président.- Merci. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Juste un commentaire pour Audrey, mais sur le choix du taux de réponse objectif. De toute façon, l'objectif initial de PHAROS, ce n'était pas du tout d'en faire une étude d'enregistrement. C'était vraiment une étude exploratoire de phase II. C'est en cours d'étude qu'il y a eu des amendements, où ils ont augmenté la taille de l'échantillon pour potentiellement en faire une étude d'enregistrement. Mais ce n'était pas l'objectif initial de cette étude.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- L'objectif principal d'ERASME, qui découle de PHAROS effectivement, mais eux avaient comme hypothèse l'OS tout de même initialement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était juste pour rebondir sur ce que vient de dire Clara. Ils ont changé aussi l'objectif, le découpage de la population selon le nombre de lignes. Ce n'était pas prévu initialement non plus. Vous n'avez pas non plus rendu le fait que c'est encore une fois un protocole où il y a de nombreux amendements en cours d'étude, qui laissent à penser qu'il y a une sélection, en cours d'essai, des résultats qu'on veut présenter, et sur lesquels on va s'appuyer de façon pas toujours indépendante de l'essai lui-même. C'est un peu désagréable.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Ça rejoint le commentaire précédent à mon avis. Ça dépend si on s'intéresse à la phase II initiale qui n'avait pas cet objectif, ou si l'étude ERASME, qui a été planifiée a posteriori avec toutes les limites effectivement que ça peut avoir.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne parlais pas de ERASME, mais de PHAROS. Ce n'est pas la même chose quand les gens viennent avec une hypothèse claire et une démonstration, comme on vient de le voir sur le dossier précédent, et des études où on a l'impression qu'on navigue un peu à vue tout de même. Ça laisse un sentiment de ce que les Anglo-Saxons appellent le *cherry-picking*, qui est un peu désagréable en termes de qualité de la démonstration, quelle qu'elle soit.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Tout à fait d'accord. De toute façon, si on ne s'intéresse qu'à PHAROS, on était sur un mono-bras avec des hypothèses qui reposent sur pas grand-chose en termes de comparaison.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et qui ont évolué au cours du temps, au cours de l'essai.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est juste une petite remarque. Dans le dossier, il est bien insisté sur le fait que le cancer du poumon est un cancer très fréquent, le deuxième cancer chez l'homme. Certes, la population BRAF-mutée est une petite sous-population, mais je note tout de même qu'il y a une population cible de 400 patients par an rien qu'en France. Cela m'interroge sur la non-faisabilité d'une étude comparative. Je voulais savoir ce qu'en pensait l'expert.

M. POURMIR.- Oui, je remarque ça aussi. Bien sûr, on ne refait pas le passé, mais comme vous avez vu, il y a une étude de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique qui a été menée avec un effectif bien supérieur à celui de PHAROS, alors qu'il a recruté essentiellement dans des centres (*fichier AM - inaudible 1.29.15*) sur une période d'inclusion qui est correcte. Visiblement, quand on veut et qu'on donne les moyens, on arrive à recruter suffisamment de patients pour faire peut-être une phase II, randomisée et contrôlée, par exemple.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, monsieur Pourmir, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée, merci.

(Le Dr Ivan Pourmir quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres points de discussion à soulever ? Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Juste une remarque pour rappeler que le taux de réponse objectif comprenait les réponses partielles et les réponses complètes. Là, on n'a quasiment pas de réponses complètes. Je ne sais plus si c'est une ou deux réponses complètes par sous-groupe, en fonction de la ligne de traitement. C'est essentiellement des réponses partielles. Ça me semblait important de rappeler qu'il n'y avait pas de réponse complète.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je voulais savoir si on allait prendre la décision sur le périmètre qui est affiché sur la diapositive ou si on se focalisait sur les quelques situations soulignées par l'expert. C'est ma question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un des points dont je parlerai à la fin, parce que le bureau proposait effectivement de séparer déjà entre première et deuxième lignes. Mais après t'avoir entendu et avoir entendu Ivan Pourmir, on ne veut pas anticiper sur la proposition du bureau, mais on proposait un SMR insuffisant pour la première ligne, et un alignement sur l'autre bithérapie pour la deuxième ligne. Peut-être qu'on a été un peu dur dans la proposition du SMRI en première ligne, parce qu'aussi bien lui que toi avez tout de même laissé de la place au médicament.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je corrige si je n'ai pas été clair, mais sur ma diapositive, j'ai essayé de montrer qu'il y avait une absence de démonstration convaincante. Pour moi, il n'y a pas de démonstration convaincante. Je l'ai analysé, je n'ai pas l'expertise clinique du Docteur Pourmir, donc je n'ai pas identifié cette sous-population pour laquelle il dit qu'il y a un potentiel intérêt. La revendication en l'état, à mon avis, n'est pas supportée par les résultats.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Il a donné, si je me rappelle bien, trois situations d'utilisation potentielle en première ligne qui sont un peu des niches : une contre-indication à l'immunothérapie ou la chimiothérapie, refusant ou ne pouvant pas reprendre un traitement intraveineux, et une modulation du traitement plus facile dans les situations délicates de patients fragiles. Les trois sont tout à fait entendables, mais en même temps, comme tu l'as dit, Mathieu, on n'a pas de démonstration. Ces situations m'ennuient toujours un peu, parce que c'est vrai qu'on est plombé par la méthodologie, mais ces patients existent.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, mais en pratique, quand ces patients ont une contre-indication à avoir la première ligne de traitement théorique, ils reçoivent la deuxième ligne. Cette question est un peu résolue, vu qu'il y a l'accès. En pratique, on arrivera à cette proposition de traitement : un inhibiteur de BRAF avec un inhibiteur de MEK

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Aujourd'hui, ils ont le dabrafenib-trametinib qui est déjà disponible, c'est ça ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'imagine. Si on ne peut pas leur donner la chimio-immuno, on arrive à la deuxième ligne de traitement et, dans l'algorithme, il y a tout de même le dabrafenib-trametinib qui est disponible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Justement, ma question, c'est : quelles étaient les données pour ce médicament, pour le comparateur possible de la deuxième ligne ? Était-ce meilleur ou équivalent à ce qui nous est proposé ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était équivalent. Il y avait 25 malades en deuxième ligne et 57 en première ligne.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Ils ont fait des comparaisons indirectes aussi en utilisant un groupe synthétique à partir de *Flatiron*. C'est des données américaines. Ils nous servent à peu près le même type de démonstration, mais c'était il y a quelques années. C'est vrai que là, il y avait déjà ce comparateur et on n'a aucune donnée par rapport à ce comparateur pertinent.

Un chef de projet pour la HAS.- Sachant que, comme le disait le Docteur Pourmir, pour dabrafenib-trametinib, les patients n'ont pas reçu l'immunothérapie en première ligne. Ils n'ont reçu que la chimiothérapie. On n'a pas les données chez les patients qui ont reçu l'immunothérapie plus chimiothérapie en première ligne. Alors qu'ici, les patients ont reçu soit l'immunothérapie, soit la chimiothérapie soit l'association en première ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Juste pour rebondir sur ce qui vient d'être dit. Sur les sous-populations les plus fragiles, faire l'hypothèse que ce traitement est supérieur, c'est hasardeux dans la mesure où les événements indésirables semblent importants, peut-être même supérieurs à ceux du traitement standard. Le fait que le traitement soit pris per os n'est pas forcément un bénéfice pour les populations les plus fragiles.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on n'a pas vraiment dit qu'il était supérieur.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si on se réserve des sous-populations, par exemple « les patients les plus fragiles », c'est un peu ce qui avait été proposé par l'expert. Cela reste complètement hasardeux comme définition de sous-population. Je ne suis pas pour définir des sous-populations en première ligne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, tu veux dire comme alternative chez les plus fragiles.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il a dit qu'il n'y avait pas une perte de chance à le leur donner.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'on ne peut pas les positionner réellement l'un par rapport à l'autre.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Surtout que c'est du cas par cas. Certains, avec un facteur de fragilité, vont pouvoir recevoir de la chimio, d'autres dans ce cas, ce sera peut-être la thérapie orale, mais c'est vraiment au cas par cas en fonction de la difficulté qui se présente. C'est difficile d'en faire une règle.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Tout ce que vous dites me conforte un peu dans la proposition que voulait faire le bureau, c'est-à-dire : pour la première ligne, SMRI, et pour la deuxième, un alignement sur l'association dabrafenib-trametinib, c'est-à-dire faible, V. Je ne sais pas ce que vous en pensez. Suite à cette discussion, vous avez peut-être des avis différents. Je vous propose qu'on vote pour ce droit commun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant la première ligne, j'ai 22 voix pour un SMR insuffisant. Concernant la deuxième ligne, j'ai : pas d'ISP à 22 voix. J'ai 19 voix pour un SMR faible, 3 voix pour insuffisant et 22 voix pour ASMR de niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- SMRI en première ligne, et faible, V, pas d'ISP en deuxième ligne. Très bien, merci.

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