



GROUPE FRANÇAIS DE
PNEUMO-CANCÉROLOGIE

17^{ème} réunion

Clinico-
Pathologique
en Oncologie Thoracique





Session 1 : Parcours de soin

Avec le soutien du laboratoire Roche



Modalités des accès précoces en oncologie thoracique

JOURNÉES
GFPC
2023

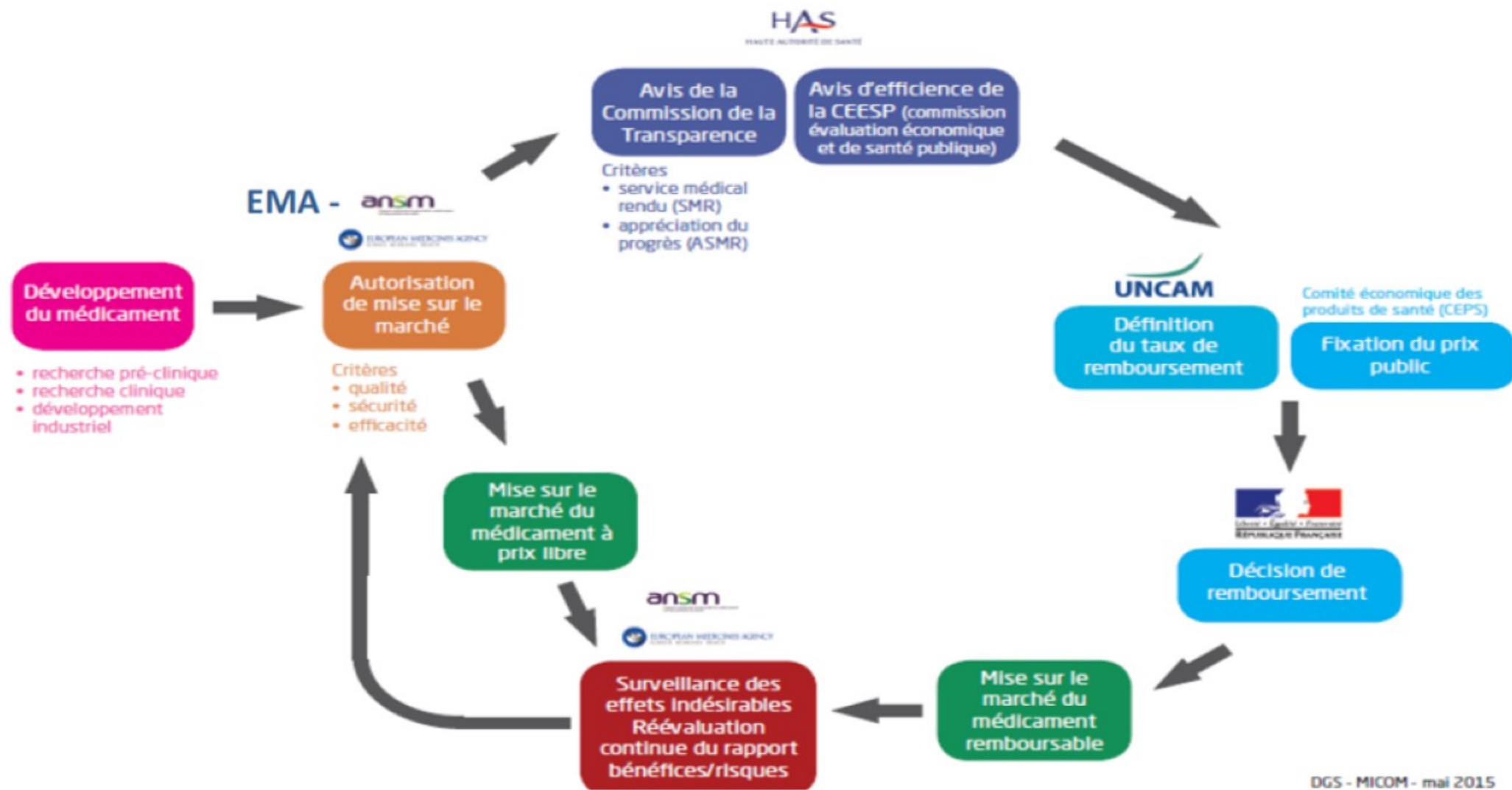
Présenté par :

Dr Vincent Fallet,
*Hôpital Tenon
Sorbonne Université
APHP Paris*

Liens d'intérêts

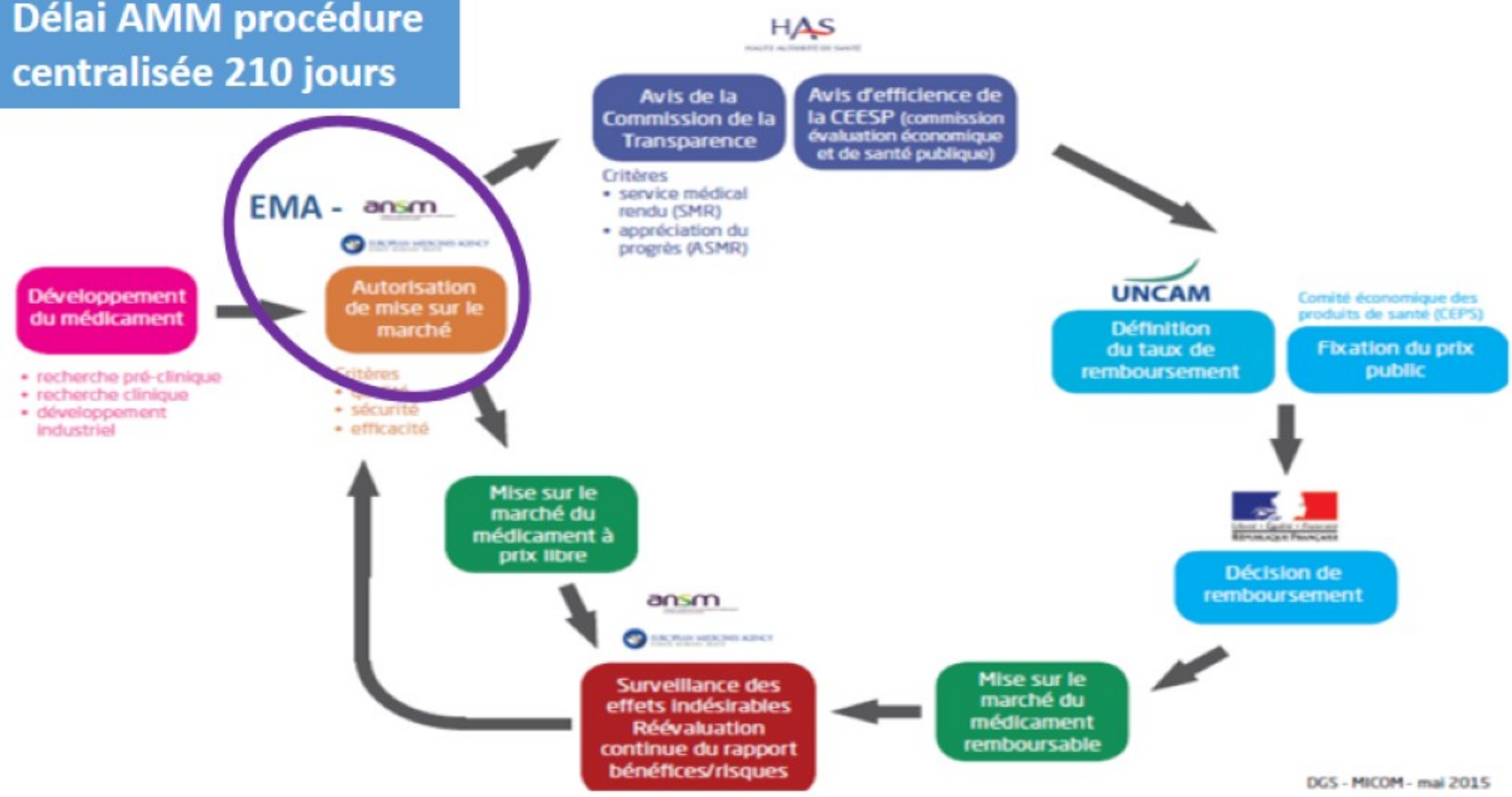
- **Invitation à des congrès médicaux avec hospitalité** : Amgen (ESMO 2022) Jansen (virtual WCLC 2021), Pfizer (virtual ASCO et ESMO 2021), AstraZeneca (virtual ASCO 2020), Takeda (ESMO 2019, EMSO 2023), Boehringer Ingelheim (virtual ESMO 2020, EMSO 2018, CPLF 2017), Novartis (ERS 2018, WCLC 2022), LVL (CPLF 2023), ISIS Médical (ERS 2023)
- **Hospitalité lors de réunion**: Lilly, Chiesi, BMS, Novartis, AstraZeneca, Takeda, Leo Pharma, InterMune, Boehringer Ingelheim, MSD, Mundipharma, Icomed, SOS Oxygène, Roche, Pfizer, Pierre Fabre, LVL Médical, GSK, Amgen, ISIS Médical
- **Rémunération pour activités de conseil, animation symposium, conférences, board**: Amgen (2023), Bristol-Myers Squibb (2018, 2020-2023), Boehringer Ingelheim (2019-2020), Takeda (2019, 2021), AstraZeneca (2019-2023), Sanofi (2021, 2023), Jansen (2021-2023), Roche (2020-2021), Pfizer (2019-2023), MSD (2022, 2023) Novartis (2023)
- **Le contenu et/ou les opinions exprimées lors de cette présentation, notamment celui ou celle(s) relatifs à la stratégie thérapeutique ont été réalisés en toute indépendance**

Circuit d'autorisation du médicament



Circuit d'autorisation du médicament – délai d'accès

Délai AMM procédure centralisée 210 jours



L'Autorisation de Mise sur le Marché (procédure centralisée)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Le laboratoire fournit à l'EMA* un dossier comportant les **études d'efficacité, de sécurité et de qualité** du médicament qu'il souhaite commercialiser

Evaluation du rapport bénéfice-risque



Si le rapport bénéfices/risques est favorable, l'AMM est octroyée et le médicament peut être commercialisé.

Si les données sont incomplètes, mais que :

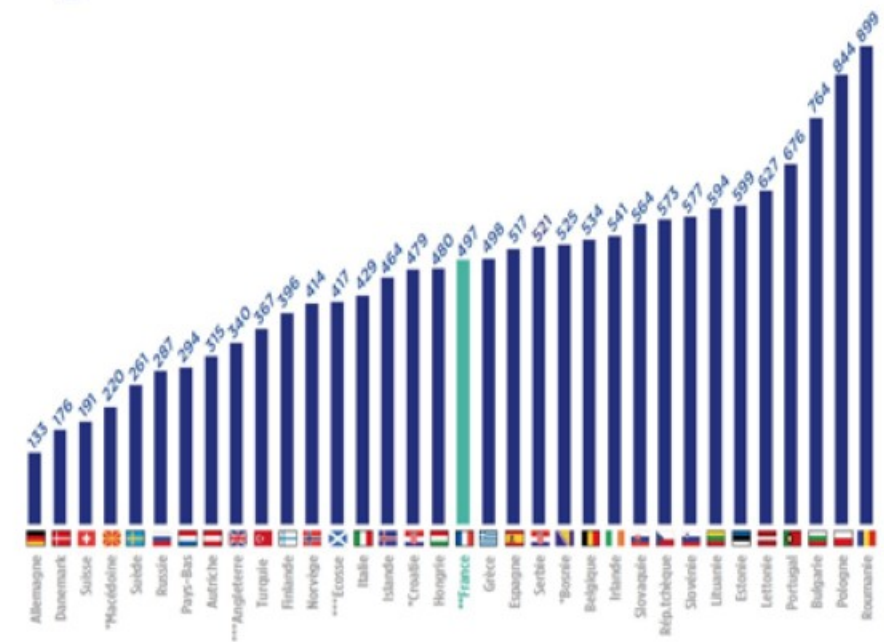
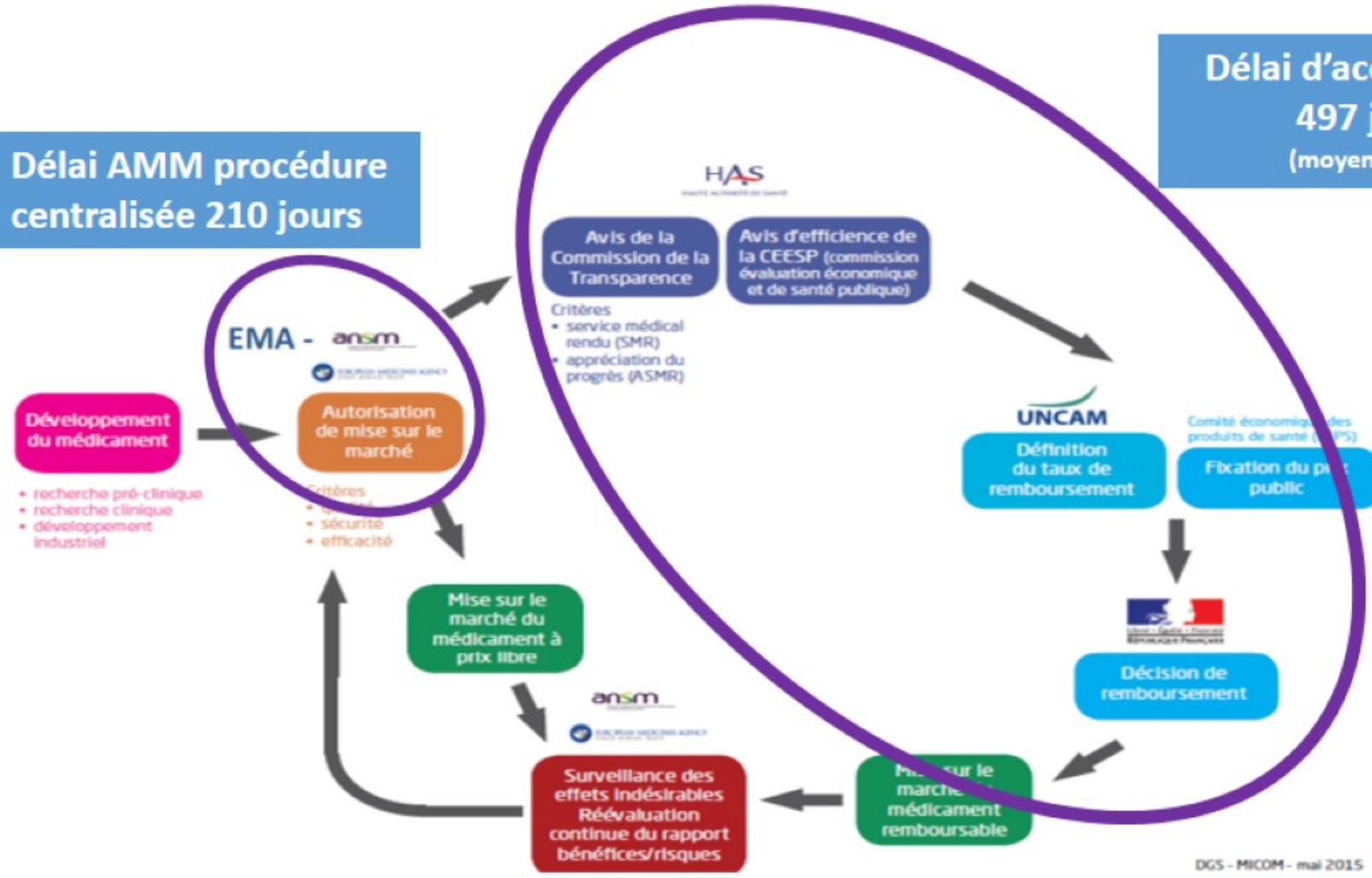
- le rapport bénéfice/risque du médicament est positif
- des données supplémentaires seront disponibles dans le futur
- le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits

→ Octroi d'une **AMM conditionnelle pour un an**

Circuit d'autorisation du médicament – délai d'accès

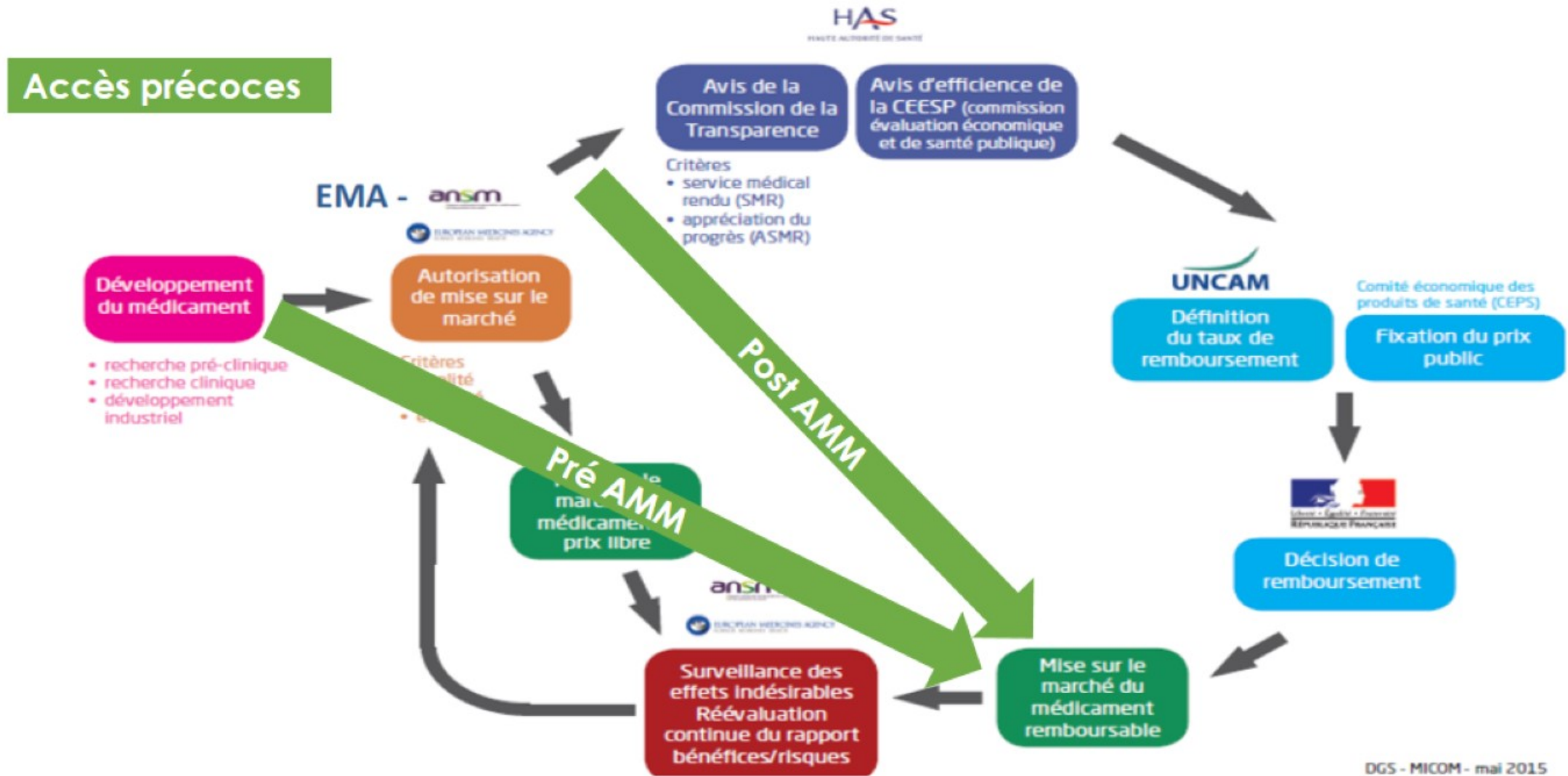
Délai AMM procédure centralisée 210 jours

**Délai d'accès au marché en France
497 jours en Post AMM**
(moyenne 2017-2021 – source LEEM)

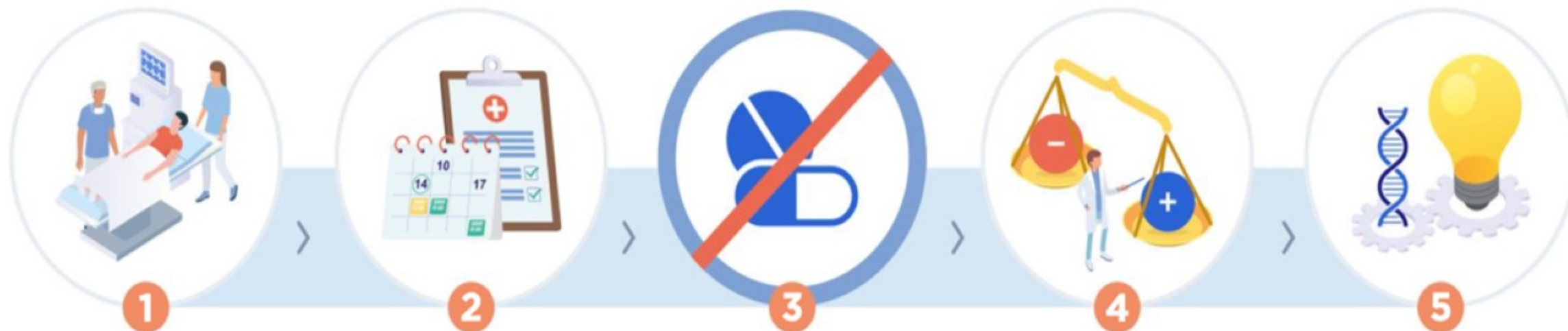


DGS - MICOM - mai 2015

Circuit d'autorisation du médicament – Accès précoces



Conditions d'éligibilité de l'accès précoce



**MALADIE GRAVE,
RARE OU
INVALIDANTE**

**TRAITEMENT QUI
NE PEUT PAS
ÊTRE DIFFÉRÉ**

**ABSENCE
DE TRAITEMENT
APPROPRIÉ**

**EFFICACITÉ ET
SÉCURITÉ FORTEMENT
PRÉSUMÉES**

**PRÉSUMPTION
D'INNOVATION**

Source : Ansm



Enjeux de l'accès précoce en oncologie thoracique

Nombre d'ATUc en oncologie thoracique 2010-2021

Spécialité	Indication	début ATUc	Arrêt ATUc	Nbre de Pts	durée	AMM FDA	AMM EMA	Mise à disposition précoce (ATUn)
Tagrisso (osimertinib)	CBNPC T790 m	25/09/2015	02/05/2016	408	8 mois	13/11/2015	02/02/2016	03/2015
Zykadia (cérétinib)	CBNPC ALK+	06/10/2014	05/08/2015	124	10 mois	29/04/2014	06/05/2015	03/2013
Xalkori (crizotinib)	CBNPC ALK+	14/02/2012	16/01/2013	305	13 mois	26/08/2011	23/10/2012	11/2010
Opdivo (nivolumab)	CBNPC Mélanome	05/01/2015	01/09/2015	2606	8 mois	22/12/2014	19/06/2015	06/2014
Imfinzi (durvalumab)	CBNPC stade III maintenance	26/03/2018	29/10/2018	561	6 mois	16/02/2018	21/09/2018	11/2017
Alumbriq (brigatinib)	CBNPC ALK+	18/06/2018	21/01/2019	103	7 mois	28/07/2017	22/11/2018	08/2016
Lorviqua (lorlatinib)	CBNPC ALK+	18/03/2019	21/06/2019	110	3 mois	02/11/2018	06/05/2019	09/2015
Tecentriq	CBPC	06/05/2019	20/03/2020	1402	10 mois	18/03/2019	03/09/2019	05/2019
Lumikras (Sotorasib)	CBNPC Kras G12c	04/08/2021	Prévu en Mars 2022	603		05/2021	01/2022	11/2020
Rybrevant (Amivantamab)	CBNPC EGFR-exon 20	03/09/2021		19		05/2021	en attente avis CE	06/2020
Tabrecta (Capmatinib)	CBNPC c-Met	20/09/2021	-	85		05/2020	En cours	07/2019
Imfinzi (Durvalumab)	CBPC	11/03/2020	30/09/2020	43	6 mois	27/03/2020	27/08/2020	03/2020
Gavreto (Pralsetinib)	CBNPC Ret fusion	23/08/2021	En cours			09/2020	Février 22	10/2019
Tagrisso (Osimertinib)	CBNPC adjuvant	18/12/2020	28/06/2021	39	6 mois	18/12/2020	26/05/201	12/2020

= 6408 patients en 10ans

● Accès précoce avant juillet 2021...

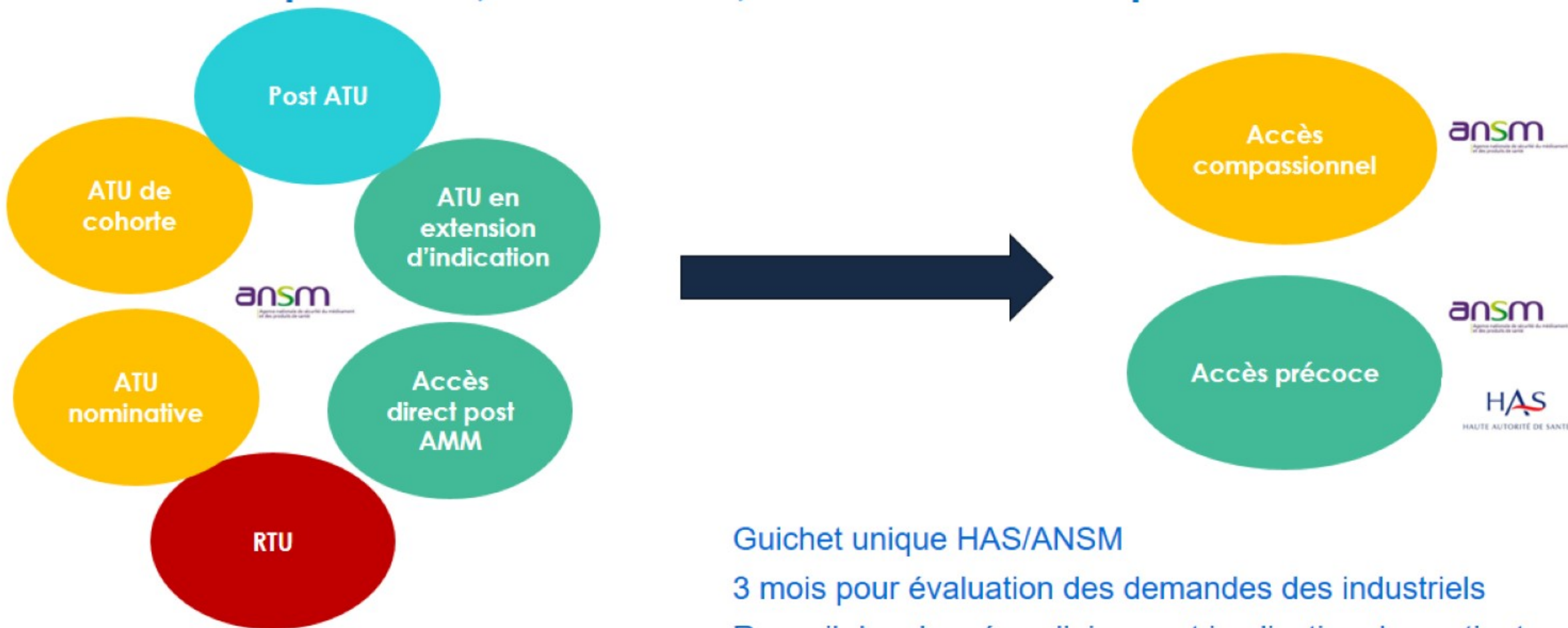
Evolution législative en 20ans... 6 modifications majeures



**Complexification du dispositif,
Manque de lisibilité...**

● Réforme Accès précoce Juillet 2021

Simplification, accélération, démarche scientifique...



Guichet unique HAS/ANSM

3 mois pour évaluation des demandes des industriels

Recueil des données cliniques et implication des patients

Accès compassionnel et accès précoce

1. Maladie grave, rare ou invalidante
2. Absence de traitement approprié
3. Traitement ne pouvant être différé
4. Efficacité et sécurité du médicament fortement présumé

non

Développement dans
l'indication



oui

ansm

Accès COMPASSIONNEL (ex RTU et ATU nominative)

- Vise les médicaments pour lesquels aucun développement n'est en cours en vue d'une demande d'AMM
- Mais qui répondent à un besoin thérapeutique non couvert pour certains patients

AAC

Autorisation
d'Accès
Compassionnel

1an
renouvelable

CPC

Cadre de
Prescription
Compassionnelle

3ans
renouvelable

Accès PRECOCE (ex ATU cohorte et post ATU)

- concerne les médicaments innovants, en cours de développement, sans alternative thérapeutique
- et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM rapidement

ansm
HAS
HAUTE AUTORITE DE SANTE

AP1

Accès Précoce pré-AMM

1an
renouvelable

AP2

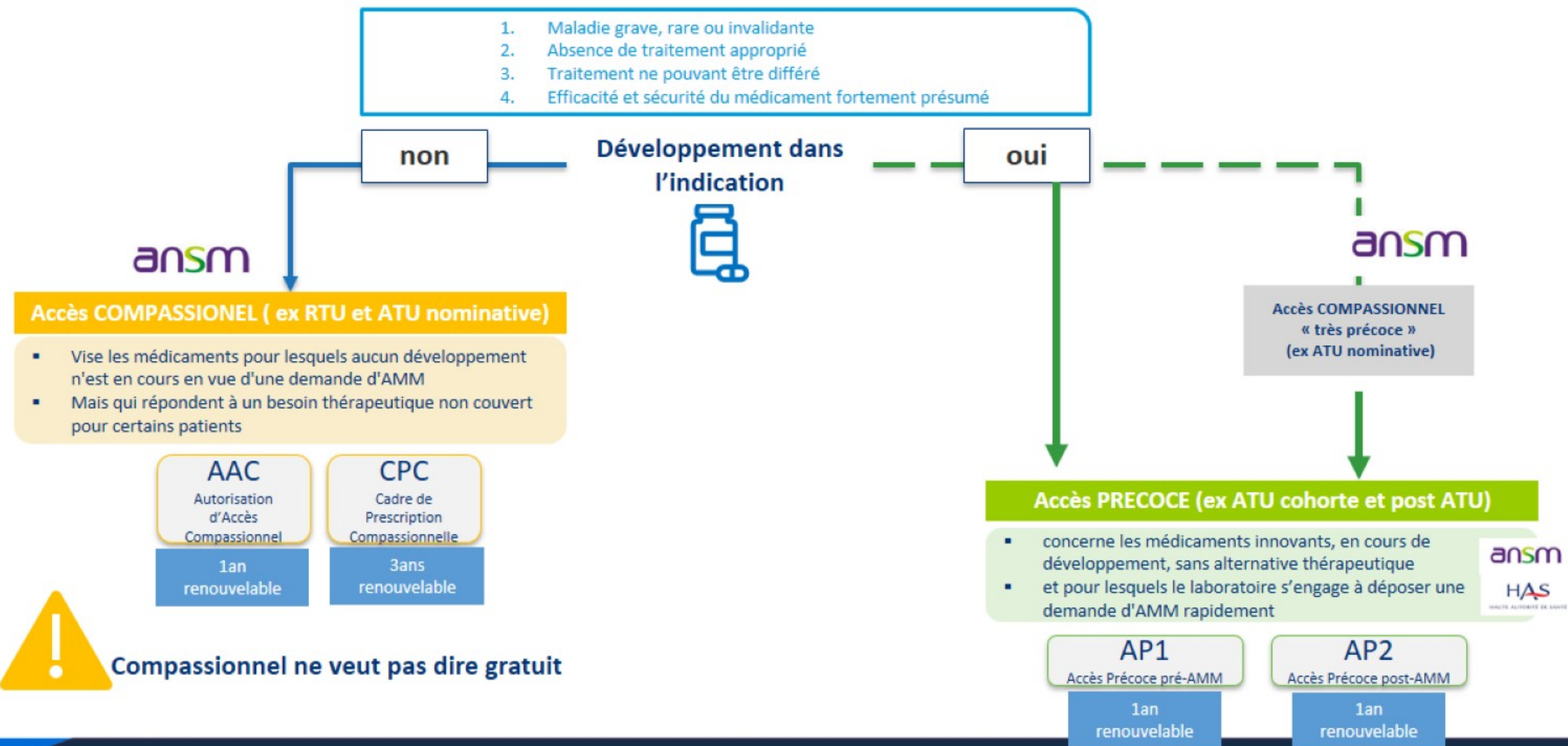
Accès Précoce post-AMM

1an
renouvelable



Compassionnel ne veut pas dire gratuit

Accès compassionnel et accès précoce



Compassionnel ne veut pas dire gratuit

Accès compassionnel Oncologie Thoracique – décembre 2023

DCI	Laboratoire	Statut	Indication
Reprotrectinib	Turning Point Therapeutics Inc	AAC	CBNPC avancé ou métastatique mutation ROS1 après crizotinib Tumeur solide avancé ou métastatique exprimant fusion NTRK1-3 en 2ème ligne
Adagrasib	Mirati Therapeutics	AAC	CBNPC avancé mutation KRAS G12C après docétaxel
Lurbinectedin	PharmaMar	AAC	CBPC , 2ème ligne après platine, PS 0 à 2, sans métastases cérébrales actives
Crizotinib	Pfizer	CPC	CBNPC avancé/métastatique mutation Exon 14 c-MET , 2ème ligne après platine.
Durvalumab	Astra Zeneca	CPC	CBNPC localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de pd-I1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable
Nivolumab +/- Ipilimumab	BMS	CPC	MPM en 2ème ligne après cisplatine + pemetrexed



- Demande sur le site **Esaturn (ANSM)** (carte CPS) (prescription/validation pharmaceutique)
- Accord du patient
- Commande auprès du laboratoire avec autorisation ANSM

Compassionnel ne veut pas dire gratuit

- Pas d'autorisation préalable
- **Protocole de suivi des patients** (site ANSM)
- Mention sur ordonnance
- Accord du patient
- Site dédié pour recueil données (initiation, suivi, arrêt)

~~mobocertinib, poziotinib, tépotinib~~

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)	
PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS	
traités par	
IMFINZI 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (durvalumab)	
Dose(s)	
Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé non opérable et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine, en cas d'expression tumorale de PD-L1 < 1% ou dans le cas où ce statut est recherché mais le résultat de ce marqueur n'est pas exploitable (statut inconnu).	
Mars 2021 - Version 1	
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 135, rue de Valenciennes 93581 Saint-Denis Cedex	4370200014 Tour Copernic 41 Place des Corolles 93000 COURBOISNE
01 41 01 81 00 (de 9h à 18h) 01 41 01 81 01 (de 9h à 18h) Courriel : rtu@ansm.sante.fr	Courriel : RTU@MSD Tél : +33 (0) 1 20 39 39 39 Fax : +33 (0) 1 41 01 81 02 Courriel : ansm@ansm.sante.fr

Accès précoce Oncologie Thoracique – décembre 2023

DCI	Laboratoire	Statut	Indication
Nivolumab	BMS	AAP	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine dans le traitement néoadjuvant des patients adultes, atteints d'un CBNPC résécable à haut risque de récurrence , dont les tumeurs expriment PD-L1 au seuil $\geq 1\%$ et dont les tumeurs ne présentent pas de mutation sensibilisante de l'EGFR connue, ni de translocation ALK connue

AP: Critères d'évaluation

Efficacité et sécurité fortement présumés



Une maladie grave, rare ou invalidante



L'absence de traitement approprié



L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement



Le caractère présumé innovant



~~capmatinib, pralsetinib, selpercatinib, sotorasib, amivantamab, atezolizumab~~

Accès précoce et PUT-RD (Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données)



Le PUT-RD est :

- ❖ **Obligatoire** et disponible sur le site de la HAS
- ❖ Proposé par le laboratoire et validé par la HAS
- ❖ Différent en fonction du type d'AP :
 - **AP1** : le PUT-RD devra permettre de collecter un **nombre restreint de variables concernant** :
 - les caractéristiques des patients, dont celles relatives à la maladie ainsi que les caractéristiques des prescripteurs ;
 - les conditions d'utilisation ;
 - l'efficacité, y compris la qualité de vie ;
 - la tolérance.
 - **AP2** : la collecte des données est simplifiée

◆ Via 4 types de fiches

- la **fiche de demande** de traitement
- la **fiche du premier suivi**, à remplir lors de la première administration
- les **fiches de suivis ultérieurs**, à remplir à chaque administration ou à chaque visite de suivi (selon la posologie du médicament)
- et la **fiche de fin de suivi**, à remplir à l'arrêt du traitement ou à l'introduction d'une nouvelle ligne thérapeutique.



Attendu : < 10% de données manquantes

PUT-RD – Problématiques...

- Accès au site avec ergonomie variable
- Volume et précision de données à renseigner
→ **mais nécessaire pour commander le médicament**
- Codes d'accès/mots de passe individuels à gérer
- Echanges par mail dans les suites
- Gestion des queries
- Anonymisation
- Ressource dédiée?
- Pas d'harmonisation des plateformes

PUT-RD - financement

Arrêté du 23
avril 2022

CONVENTION

ETABLISSEMENT DE SANTE / ENTREPRISE

RELATIVE AU DEDOMMAGEMENT PREVU AU TITRE DU RECUEIL DE
DONNEES SUR L'UTILISATION DES MEDICAMENTS EN ACCES PRECOCE,
EN ACCES COMPASSIONNEL TRES PRECOCE OU DANS UN CADRE DE
PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Type de forfait	Montant (€ HT)
Forfait annuel par patient - Suivi modéré (≤ 2 visites de suivi / an)	200
Forfait annuel par patient - Suivi soutenu (≥ 3 visites de suivi / an)	500

PUT-RD - financement

Arrêté du 23
avril 2022

CONVENTION

ETABLISSEMENT DE SANTE / ENTREPRISE

RELATIVE AU DEDOMMAGEMENT PREVU AU TITRE DU RECUEIL DE
DONNEES SUR L'UTILISATION DES MEDICAMENTS EN ACCES PRECOCE,
EN ACCES COMPASSIONNEL TRES PRECOCE OU DANS UN CADRE DE
PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Type de forfait	Montant (€ HT)
Forfait annuel par patient - Suivi modéré (≤ 2 visites de suivi / an)	200
Forfait annuel par patient - Suivi soutenu (≥ 3 visites de suivi / an)	500



**Modulation en fonction
de l'exhaustivité du recueil**

Taux de données manquantes	Taux du dédommagement versé
< 5 %	125%
5 - 10 %	100%
11 - 20%	90%

21 - 30%	80%
31 - 50%	60%
51% et plus	40%

Evaluation HAS

Evaluation en vue du remboursement et de la fixation du prix



Evaluation scientifique & médicale

La commission de la transparence (CT)

rend un avis fondé sur des **critères cliniques**

Evaluation économique

**La commission évaluation économique
et de santé publique (CEESP)**

rend un avis fondé sur des **critères médico-éco**

*Uniquement lors d'une demande d'ASMR I, II ou III + impact
significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie - Dépôt
concomitant -*

Evaluation HAS

La Commission de transparence – évaluation des médicaments avec AP

Efficacité et sécurité fortement présumés



Une maladie grave, rare ou invalidante



L'absence de traitement approprié



L'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement



Le caractère présumé innovant



Evaluation HAS

La Commission de transparence – évaluation des médicaments avec AMM



Evaluation HAS

Le SMR conditionne le remboursement, l'ASMR participe à la fixation du prix

SMR

	VILLE Taux de remboursement	HOPITAL Agréments aux collectivités
Important	65%	Inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités = pris en charge sans reste à charge pour le patient
Modéré	30%	
Faible	15%	
Insuffisant	Pas de remboursement	

ASMR

Niveau d'ASMR
≤ III ou IV dans
certains cas

Référence EUROPEENNE de prix
(pas inf au prix Allemagne, Espagne, Italie,
Royaume Uni)

Niveau d'ASMR
IV

Prix = comparateurs

Niveau d'ASMR
V

Prix < comparateurs

Cas AP2 acceptée

Nivolumab néo-adjuvant CBNPC résécable à haut risque de rechute PDL1≥1% ✓

Décision n°2023.0309/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité OPDIVO

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

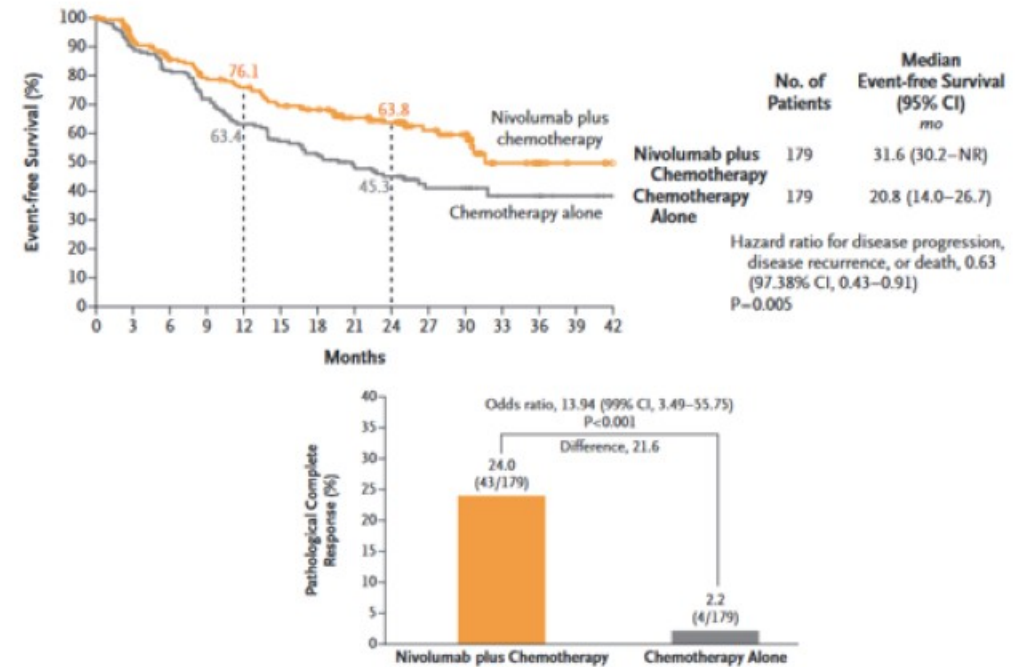
La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du poumon représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les résultats de l'étude CheckMate 816 suggèrent une perte de chance pour le patient d'être traité par une chimiothérapie à base de sel de platine seule (comparateur cliniquement pertinent) au regard de l'apport prévisible de OPDIVO (nivolumab) en matière d'efficacité dans cette situation.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

OPDIVO (nivolumab), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

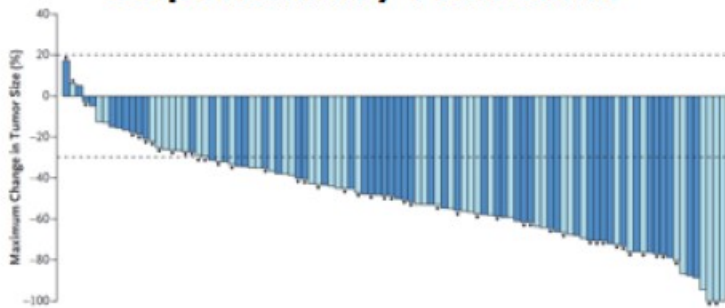
- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance, en considérant les résultats issues de l'étude de phase III CheckMate-816 ;



- sur la base des données cliniques disponibles, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert par les chimiothérapies

AP2 refusée...

ITK anti RET Selpercatinib / Pralsetinib



Etude de phase I/II monobras
en 2ème ligne et +

AP2 refusé (17/03/2022)

Critère non rempli:

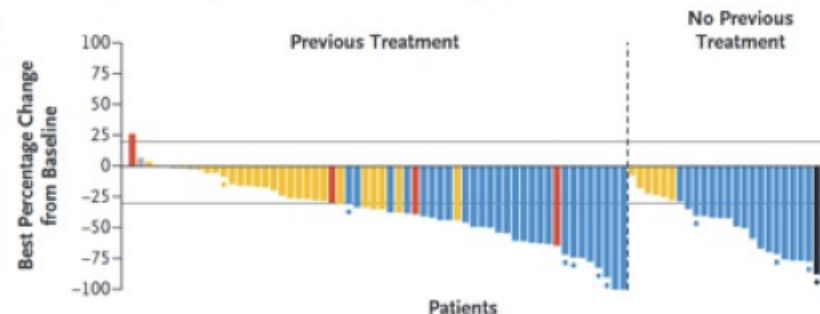
Existence de traitements appropriés non spécifiques de
RET dans cette indication: chimiothérapies
ET
Le traitement peut être différé

SMR faible / ASMR V en 2ème ligne

ITK anti MET Capmatinib



A Best Response to Capmatinib — MET Exon 14 Skipping Mutation



Etude de phase I/II monobras

AP2 refusé (13/07/2022)

Critère non rempli:

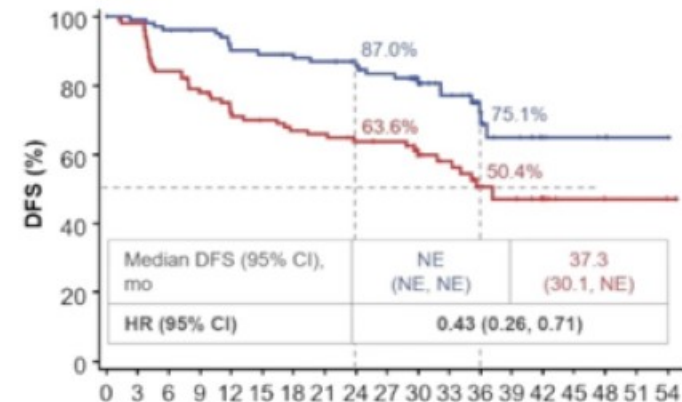
Existence de traitements appropriés RTU Crizotinib
ET
Le traitement peut être différé
ET
Non innovant sur une étude de phase I/II

SMR insuffisant

TT adjuvant Atezolizumab



Excluding EGFR/ALK+



Etude de phase III ouverte

AP2 refusé (24/11/2022)

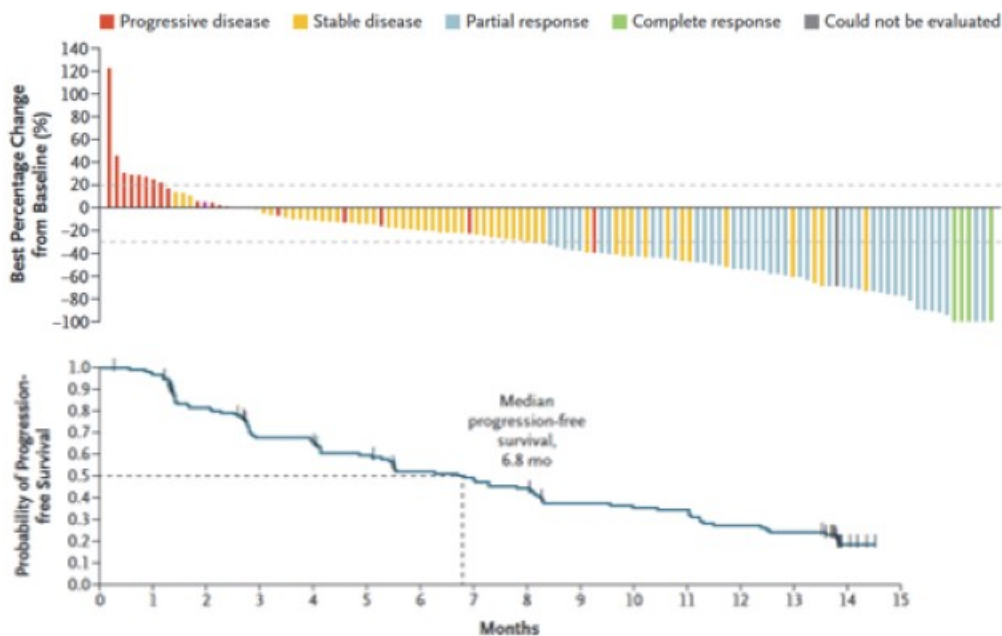
Critère non rempli:

Biais méthodo -> non innovant
Donc peut être différé

SMR insuffisant

Cas Sotorasib

Indication: monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur



- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante. Le cancer du poumon est une maladie grave, puisqu'il représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. ✓
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés avec les comparateurs cliniquement pertinents sont faibles. ✓
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié ✓
- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la fusion KRAS G12C malgré le fait que son apport thérapeutique soit difficilement quantifiable du fait des données préliminaires disponibles (étude de phase I/II). Il n'y a pas d'inconnue importante relative à la tolérance par ailleurs. ✓

Cas Sotorasib

Indication: monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur

2020

2021

2022

Déc

Juin

Déc

Jan

Avril

Juin

ATU
nominative
ANSM

ATU
cohorte

AMM
conditionnelle

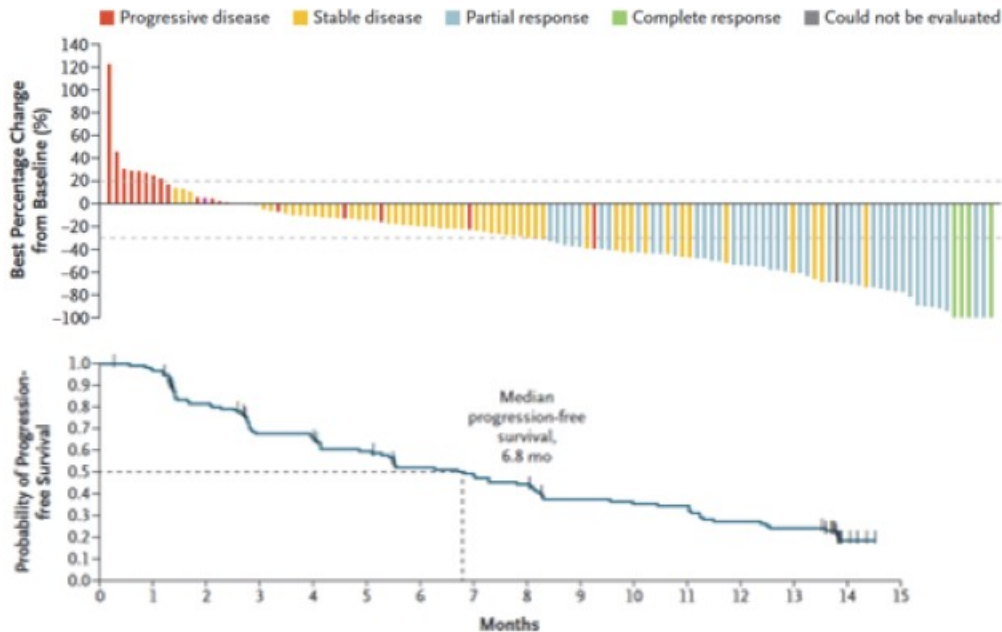


AP2 SMR Faible
ASMR V

HAS

Avis conditionnel

Chimiothérapie? 



- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante. Le cancer du poumon est une maladie grave, puisqu'il représente la 1ère cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à 20%. ✓
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés avec les comparateurs cliniquement pertinents sont faibles. ✓
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, non rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié ✓
- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la fusion KRAS G12C malgré le fait que son apport thérapeutique soit difficilement quantifiable du fait des données préliminaires disponibles (étude de phase I/II). Il n'y a pas d'inconvenue importante relative à la tolérance par ailleurs. ✓

Cas Sotorasib

Indication: monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur

2020

2021

2022

Déc

Juin

Déc

Jan

Avril

Juin

ATU
nominative
ANSM

ATU
cohorte

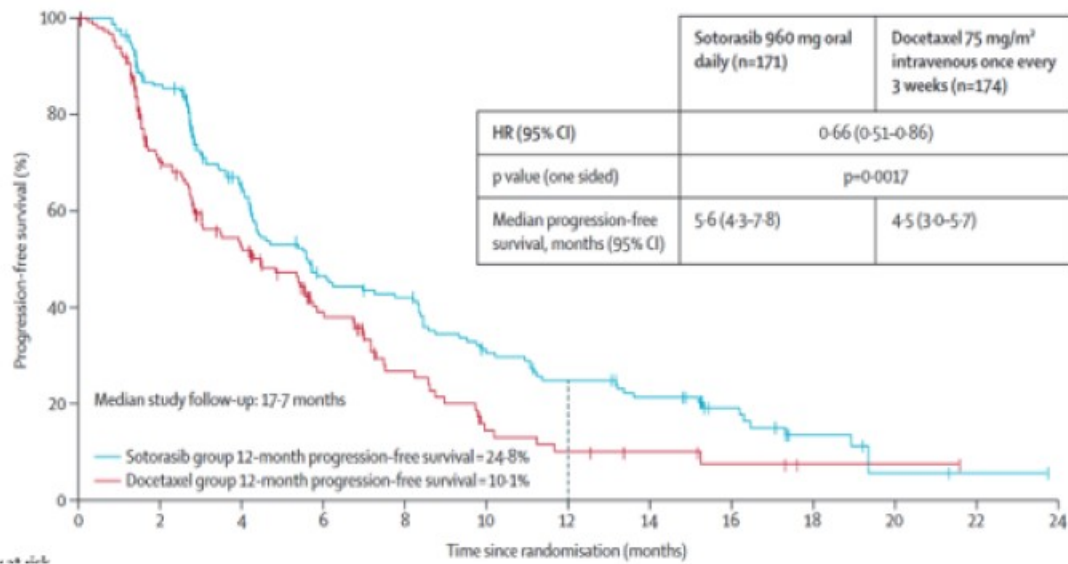
AMM
conditionnelle



AP2
SMR Faible
ASMR V

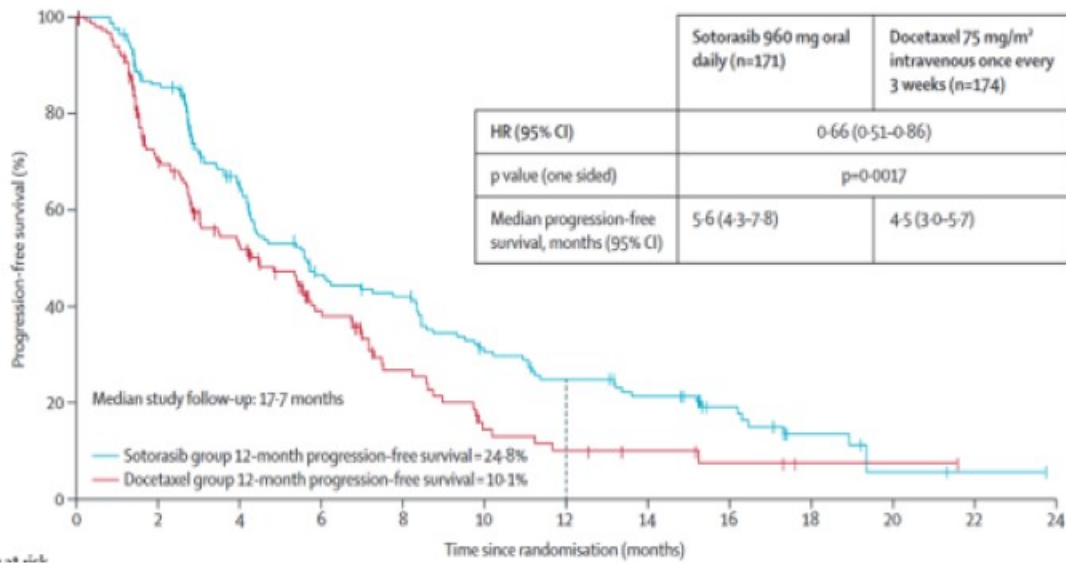
HAS

Avis conditionnel



Cas Sotorasib

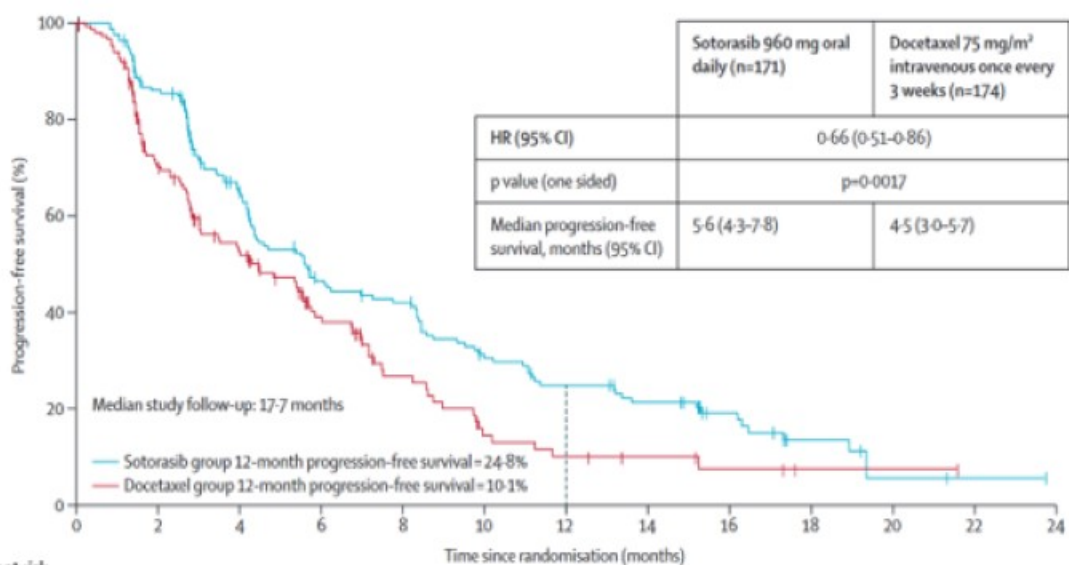
Indication: monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur



- La commission de la transparence considère désormais qu'il existe un traitement approprié dans l'indication considérée. La Commission considère que les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne mettent pas en évidence de perte de chance pour les patients traités par docétaxel, par rapport à ceux traités par sotorasib. En effet, malgré une significativité statistique, la commission considère que la taille d'effet en matière de médiane de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente. Dans un contexte de cancer au stade avancé, avec pronostic défavorable à court terme, l'étude n'a pas mis en évidence de bénéfice en matière de survie globale ou de qualité de vie. La tolérance n'est pas améliorée avec le sotorasib.
- La commission de la transparence considère désormais que la mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.
- La commission de la transparence considère que ce médicament n'est désormais plus présumé innovant dans l'indication considérée car bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, par voie orale, les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne permettent pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge du fait d'une absence de pertinence clinique du bénéfice en survie sans progression (différence absolue d'environ 1 mois), d'une absence de bénéfice démontré en survie globale ou en qualité de vie dans un contexte de cancer avancé, et d'une tolérance non améliorée.

Cas Sotorasib

Indication: monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur



- La commission de la transparence considère désormais qu'il existe un traitement approprié dans l'indication considérée. La Commission considère que les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne mettent pas en évidence de perte de chance pour les patients traités par docétaxel, par rapport à ceux traités par sotorasib. En effet, malgré une significativité statistique, la commission considère que la taille d'effet en matière de médiane de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente. Dans un contexte de cancer au stade avancé, avec pronostic défavorable à court terme, l'étude n'a pas mis en évidence de bénéfice en matière de survie globale ou de qualité de vie. La tolérance n'est pas améliorée avec le sotorasib.
- La commission de la transparence considère désormais que la mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.
- La commission de la transparence considère que ce médicament n'est désormais plus présumé innovant dans l'indication considérée car bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, par voie orale, les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne permettent pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge du fait d'une absence de pertinence clinique du bénéfice en survie sans progression (différence absolue d'environ 1 mois), d'une absence de bénéfice démontré en survie globale ou en qualité de vie dans un contexte de cancer avancé, et d'une tolérance non améliorée.

Fixation prix médicament en France



EN VILLE

Liste Assurés sociaux

Tous les produits délivrés en ville



PFHT et PPTC
Publication JO Avis

Niveau d'ASMR
 \leq III ou IV dans
certains cas

Référence EUROPEENNE de prix
(pas inf au prix Allemagne, Espagne, Italie,
Royaume Uni)

Niveau d'ASMR
IV

Prix = comparateurs

Niveau d'ASMR
V

Prix < comparateurs

Cas Amivantamab

Indication : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine et en situation de dernier recours

2021

2022

Mai

Sept

Déc

13 juin

15 Juin

ATU
nominative



ATU
cohorte



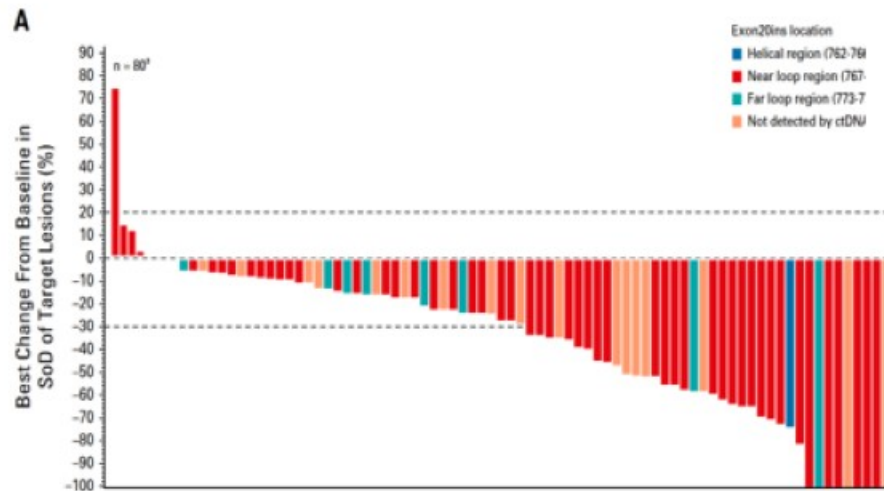
AMM
conditionnelle



AP2



SMR
insuffisant



- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Malgré les traitements actuellement disponibles, au stade localement avancé ou métastatique, et spécifiquement en cas de mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, les cancers bronchiques non à petites cellules restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec une médiane de survie globale d'environ 16 mois en première ligne de traitement. Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par les associations de patients qui font état de l'altération de leur vie personnelle, sociale, affective ainsi que professionnelle. ✓
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les données d'efficacité actuellement disponibles du traitement en 2ème ligne par chimiothérapie ne permettent pas d'écarter une perte de chance pour le patient d'être traité par chimiothérapie au regard de l'apport prévisible de l'amivantamab à ce stade de la stratégie. ✓
- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 et que les résultats d'efficacité disponibles, bien que préliminaires, soutiennent un taux de réponse significatif. Toutefois, son apport thérapeutique ne peut être quantifié à l'égard de la prise en charge actuelle du fait de l'absence de comparaison directe. ✓
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'environ la moitié des patients inclus dans l'étude CHRYSALIS étaient concernés par un délai entre le diagnostic initial de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20 et l'administration de la première dose d'amivantamab de plus de 20 mois. ✗

Cas Amivantamab

Indication : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine et en situation de dernier recours

2021

2022

Mai

Sept

Déc

13 juin

15 Juin

ATU
nominative



ATU
cohorte



AMM
conditionnelle

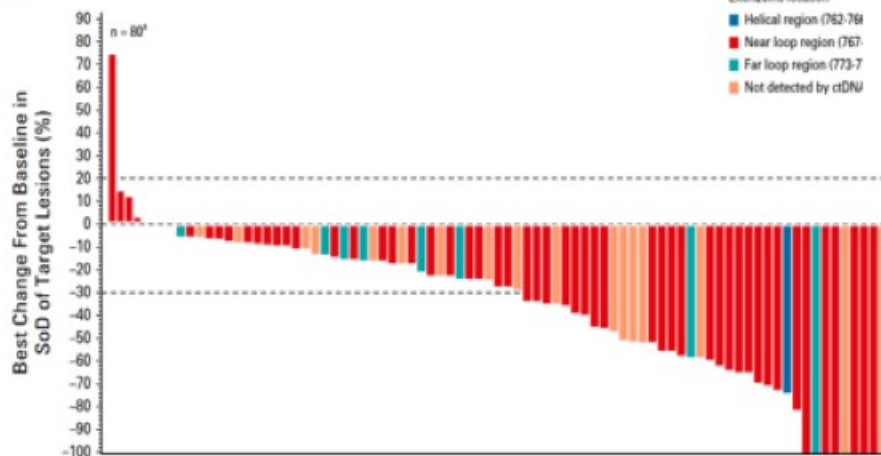


AP2



SMR
insuffisant

A



- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Malgré les traitements actuellement disponibles, au stade localement avancé ou métastatique, et spécifiquement en cas de mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, les cancers bronchiques non à petites cellules restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec une médiane de survie globale d'environ 16 mois en première ligne de traitement. Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par les associations de patients qui font état de l'altération de leur vie personnelle, sociale, affective ainsi que professionnelle.



- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les données d'efficacité actuellement disponibles du traitement en 2ème ligne par chimiothérapie ne permettent pas d'écarter une perte de chance pour le patient d'être traité par chimiothérapie au regard de l'apport prévisible de l'amivantamab à ce stade de la stratégie.



- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 et que les résultats d'efficacité disponibles, bien que préliminaires, soutiennent un taux de réponse significatif. Toutefois, son apport thérapeutique ne peut être quantifié à l'égard de la prise en charge actuelle du fait de l'absence de comparaison directe.



- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'environ la moitié des patients inclus dans l'étude CHRYSALIS étaient concernés par un délai entre le diagnostic initial de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20 et l'administration de la première dose d'amivantamab de plus de 20 mois.



Cas Amivantamab

Indication : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine et en situation de dernier recours

2021

Mai

Sept

Déc

ATU nominative



ATU cohorte



AMM conditionnelle

2022

13 juin

15 Juin



AP2



SMR insuffisant

2023

25 Avril



SMR faible
ASMR V

Réévaluation dans le cadre d'une demande d'inscription

Demande de réévaluation, à l'initiative du laboratoire Janssen, liée au dépôt de nouvelles données depuis la 1^{ère} évaluation faite par la Commission.

Cette réévaluation repose sur les données finales de la période d'ATU, une mise à jour des données de survie globale de l'étude CHRYSALIS et une nouvelle étude de comparaison indirecte européenne (étude CATERPILLAR).

Compte tenu des limites méthodologiques majeures, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de comparaison indirecte. L'actualisation des données d'ATU a donné des résultats similaires à ceux de l'avis d'inscription.

La mise à jour des données de survie globale de l'étude CHRYSALIS est, du fait des limites méthodologiques (analyse post-hoc, non comparative, réalisée spécifiquement pour la réévaluation), purement exploratoire. Cependant, la durée de suivi des résultats fournis à l'appui de cette réévaluation est de plus de 31 mois, alors que le recul dans l'avis initial était uniquement de 12,5 mois. Les données suggèrent une médiane de survie globale d'environ 23 mois. Malgré les limites méthodologiques (étude non comparative, analyses exploratoires), la Commission juge, sur avis d'expert, qu'au regard du besoin médical et des alternatives disponibles, ces données préliminaires sont acceptables dans l'attente des résultats de phase III à venir très prochainement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance associées à un niveau élevé d'incertitude en l'état actuel du dossier, l'impact supplémentaire de RYBREVANT (amivantamab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients n'est à ce jour pas démontré.

SMR faible conditionnel

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par RYBREVANT (amivantamab) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum d'un an à compter de la date de cet avis sur la base des résultats de l'étude de phase III réalisée en 1^{ère} ligne chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 (PAPILLON, résultats attendus au plus tard au 31 mars 2024).

ASMR V

Fixation prix/accès médicament en France...



EN VILLE

Liste Assurés sociaux

Tous les produits délivrés en ville



PFHT et PPTC
Publication JO Avis



A L'HÔPITAL

Liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

Tous les produits délivrés aux patients hospitalisés



Liste en sus

Produits innovants et onéreux utilisés majoritairement à l'hôpital et répondants à certains critères d'inscriptions



Tarif de Responsabilité
Publication JO Avis

Prix librement
fixé par le laboratoire dans le cadre
du code de la commande publique

Liste de rétrocession



Prix de cession
Publication JO Avis

Accès Dérogatoire



Indemnité

fixée par le laboratoire,
régulée a posteriori

Fixation prix / accès des médicaments en France

A l'hôpital

Critères d'éligibilité Liste en Sus

SMR	ASMR	COMPARATEUR LES	COMPARATEUR INTRA GHS	ABSENCE DE COMPARATEUR
IMPORTANT	I, II, III	✓ <i>quel que soit le comparateur</i>		
IMPORTANT	IV	✓ <i>quel que soit le comparateur</i>		
IMPORTANT	V	✓		✗
Modéré, faible ou insuffisant		✗		



A L'HÔPITAL

Liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

Tous les produits délivrés aux patients hospitalisés

Accès Dérégulé

Liste en sus

Produits innovants et onéreux utilisés majoritairement à l'hôpital et répondants à certains critères d'inscriptions

Liste de rétrocession

Prix tarif

Tarif de Responsabilité
Publication JO Avis

Prix de cession
Publication JO Avis

Indemnité

*Prix librement
fixé par le laboratoire dans le cadre
du code de la commande publique*

*fixée par le laboratoire,
régulée a posteriori*

Fixation prix / accès des médicaments en France

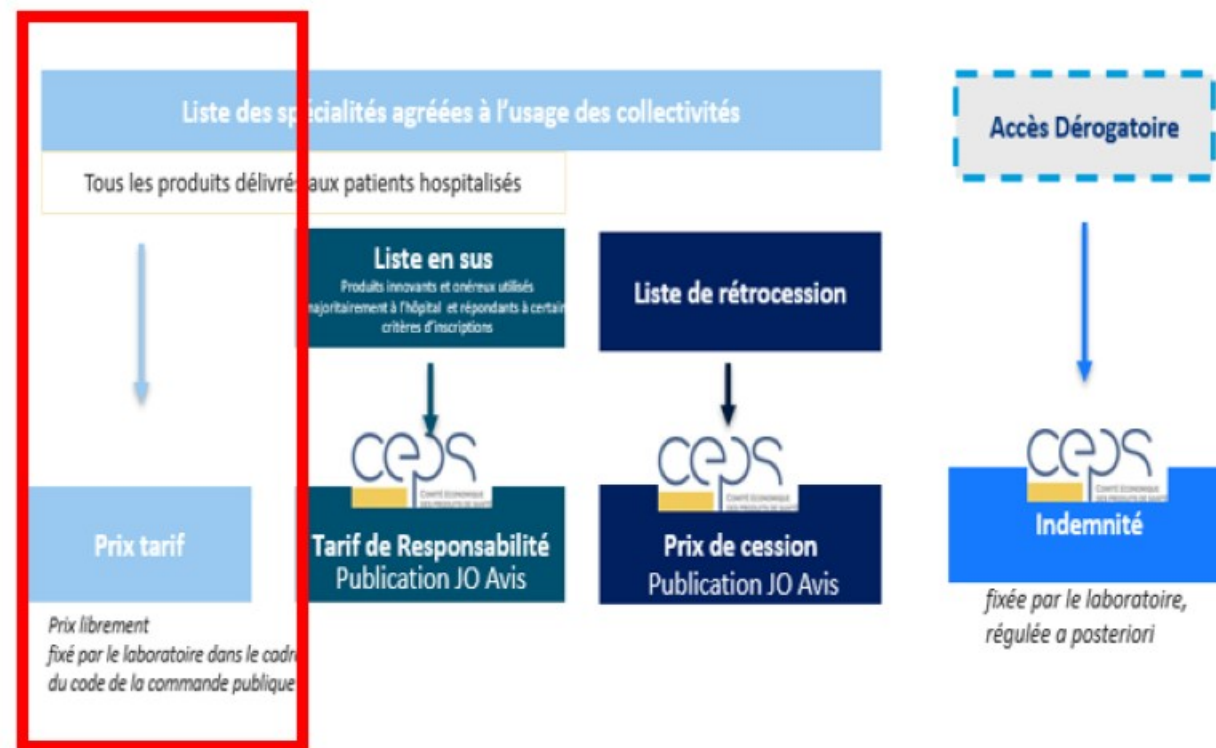
A l'hôpital

Critères d'éligibilité Liste en Sus

SMR	ASMR	COMPARATEUR LES	COMPARATEUR INTRA GHS	ABSENCE DE COMPARATEUR
IMPORTANT	I, II, III	✓ <i>quel que soit le comparateur</i>		
IMPORTANT	IV	✓ <i>quel que soit le comparateur</i>		
IMPORTANT	V	✓		✗
Modéré, faible ou insuffisant		✗		

SMR faible

A L'HÔPITAL



Cas Amivantamab

Indication : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine et en situation de dernier recours

2021

Mai

Sept

Déc

2022

13 juin

15 Juin

2023

25 Avril

20 juil



ATU nominative



ATU cohorte



AMM conditionnelle



AP2



SMR insuffisant



SMR faible ASMR V



JO agrément coll

= Arrêt AP

Prise en charge à 100 % par l'Assurance Maladie

Financement sur le budget de l'hôpital (intra-GHS)

→ Continuité de la prise en charge par le laboratoire des traitements initiés avant la publication JO

Bilan à 2ans...

- Mitigé en oncologie thoracique..
 - 3AAC, 3CPC, 1AAP
 - Pas d'accès anti RET, anti MET, anti EGFR exon 20
- PUT-RD
 - Modalités du recueil de données ?
 - Qualité du recueil?
- Amélioration lisibilité?
 - Accès compassionnel très précoce
 - Discordance collège HAS/CT
 - Définition du traitement approprié
- Prise en compte des contributions patients?
- Impact nouvelle doctrine CT?
- Accès remboursement de droit commun menaçant la continuité de traitement et inégalité entre les centres



Le 17 février 2023

Objet : Refus répétés de la HAS de donner l'accès aux thérapies ciblées pour des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avec mutations

Monsieur le Président de la République,





Prise en charge temporaire postaccès précoce des médicaments hospitaliers

- Article 35 - Chapitre III **Garantir et sécuriser l'accès des Français aux médicaments du quotidien et aux produits de santé innovants**
- Permet aux spécialités dont la prise en charge au titre de l'accès précoce pris fin de bénéficier d'un **régime temporaire de prise en charge sous certaines conditions**
 - Spécialité réservée à l'usage hospitalier,
 - Spécialité non inscrite sur la liste en sus
 - Spécialité ayant fait l'objet d'un avis de la CT avec des notes de SMR et ASMR au moins égal à un niveau fixé par décret
 - La CT a estimé que le **plan de développement du produit** proposé par l'industriel est de nature à fournir des données permettant d'actualiser son évaluation et a attesté de l'existence de ce plan de développement et à fixer un délai dans lequel les données doivent lui être fournies
- Les spécialités bénéficiant de cette prise en charge temporaire seront soumises aux mêmes obligations notamment de recueil de données et aux mêmes remises que les produits sous accès précoce.

Révision doctrine CT

- Besoin d'un **comparateur**
- Gold standard reste l'essai randomisé double aveugle
- Ouverture à des données de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique ou encore à celles issues de groupe contrôle
- Prise en compte des PROMs
- Plan de développement avec possibilité de réévaluation

Box 1 Methodological points of attention HAS should consider when assessing an external comparison between an uncontrolled trial and an external control

1. Justification of the lack of randomisation
 - A rationale appraised as acceptable by Haute Autorité de santé is provided.
2. Study design
 - Early planning during clinical development and before the conduct of the uncontrolled trial of the treatment of interest.
 - A priori definition of the clinical question, study population, intervention, comparator and outcomes in a protocol and statistical analysis plan.
 - An emulation of a target trial can enhance eliciting the appropriate clinical question (estimand) and designing the external comparison.
3. Search and selection of relevant sources of data
 - Well-performed systematic review identifying relevant prognostic variables, confounders and effect modifiers.
 - Well-performed systematic review (with eligibility criteria defined a priori) identifying relevant sources for external control.

4. Choice of the external control

- The comparator and external source(s) of data has been chosen independently of the results of the uncontrolled trial, fit best the clinical question (does not arbitrarily favour the treatment of interest) and correspond to standard of care.

5. Analysis of the results

- The study protocol, statistical analysis plan and report allow a transparent and appropriate assessment of the study.
- A model for causal inference controlling an appropriate set of confounders and targeting the predefined estimand has been properly specified and estimated.
- The model is preferably based on a method using individual patient data only such as propensity scores, g-computation or doubly robust estimation.
- Underlying assumptions have been explored and seems to be met (such as positivity, sufficient overlap and sufficient balance for propensity scores).
- If "trimming" (ie, excluding patients in areas of the propensity score without overlap) have been performed, the resulting target population for which results can apply is described.
- Residual confounding has been explored with analyses such as the use of negative and positive controls, consistency in results when using other external controls, or quantitative bias analysis and excludes a conclusion of no treatment effect.

- Study characteristics of the uncontrolled trial and external control are sufficiently similar for excluding other sources of bias such as selection bias, attrition bias, measurement bias.
 - Safety can be properly documented for both groups.
- ## 6. Grading the clinical added value
- The clinical added value of the treatment of interest is appraised considering the certainty of results, the relevance and magnitude of treatment effect and safety.

Lourdeur méthodologique

Pas d'essai Basket

Pas de prise en compte du taux de réponse