



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2019

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. KEYTRUDA – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert doit quitter la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons une extension d'indication pour le KEYTRUDA, pembrolizumab, classé comme anti-PD1. Il a une extension d'indication dans le mélanome comme traitement adjuvant après résection du mélanome au stade 3 avec atteinte ganglionnaire. C'est donc quelle que soit la taille de la tumeur, dès qu'il y a une extension ganglionnaire locorégionale, après résection de celle-ci. Il se place comme traitement adjuvant pour éviter la récurrence.

Pour ce dossier, la firme sollicite un SMR important et une ASMR II.

À l'appui de sa demande, ils ont fourni les résultats d'une étude qui est à la base académique de l'ORTC, la KEYNOTE 54 qui a comparé, chez des patients qui ont connu la résection du mélanome avec le curage ganglionnaire éventuel, la prise de KEYTRUDA versus placebo.

Pour rappeler les comparateurs à ce stade de la maladie, la Commission a évalué en décembre 2018, OPDIVO, nivolumab, qui a la même indication, stade 3 du mélanome avec résection. Elle l'a vu à l'appui d'une étude comparative versus KEYVOY (ipilimumab) qui n'a pas d'AMM en Europe mais qui a une AMM comme traitement adjuvant du mélanome aux États-Unis. Dans l'étude, nous avons une démonstration de supériorité de l'OPDIVO versus l'ipilimumab sur la survie sans récurrence. Il n'y avait pas de preuve de différence sur la survie globale. Il n'y avait pas assez d'événements comme nous pouvions nous y attendre. Ce sont des patients qui vivent très longtemps. Pour avoir le nombre d'événements, il faut attendre de nombreuses années.

En 6 février 2019, nous avons vu l'association TAFINLAR-MEKINIST, toujours dans le traitement adjuvant du mélanome, mais chez les patients avec une tumeur ayant mutation BRAF. Nous avons une étude comparative, phase III, randomisée versus placebo qui démontre une différence en faveur de cette association TAFINLAR-MEKINIST en termes de survie sans récurrence. Nous n'avons pas également de preuve sur la survie globale pour la même raison, c'est-à-dire peu d'événements et de décès dans les deux groupes.

Pour les deux dossiers, la Commission avait attribué pour OPDIVO un SMR important et une ASMR II. Pour TAFINLAR-MEKINIST, nous avons attribué les mêmes notes : SMR important et ASMR II.

Pour revenir à notre dossier, KEYTRUDA se compare au placebo dans l'étude académique financée par le laboratoire MDS mais qui est d'abord une étude ORTC, avec le même critère principal, la survie sans récurrence, l'étude KEYNOTE 54.

Sur le critère principal, la survie sans récurrence, nous avons une démonstration d'une supériorité. Nous avons un hazard ratio de 0,57 avec des intervalles de confiance allant de 0,43 à 0,74. La

médiane de suivi était de 16 mois pour l'obtention de ces résultats. Le résultat est donné selon l'évaluation investigateur. Il était prévu de faire une évaluation centralisée. La publication en fait état. Elle dit qu'il y a eu une analyse centralisée avant même de donner l'aval pour ce résultat de supériorité.

Pour les autres critères hiérarchisés, notamment la survie globale, c'est exactement pareil que pour les autres dossiers, on a peu d'événements enregistrés. À la date d'analyse, il y a eu peu d'événements de décès qui étaient survenus, soit 16 % de ceux attendus au protocole pour pouvoir conclure sur ce critère. L'analyse de survie globale sera réalisée après la survenue de 380 décès. Elle est attendue avec un délai qui va aboutir, huit ans après le début d'inclusion, à l'année 2023.

Il y avait un autre critère, la survie sans métastase à distance. C'est exactement la même situation : il y a eu peu d'événements. Nous n'arrivons pas à conclure sur ce critère.

Nous retenons uniquement le critère principal, la survie sans récidive, qui est améliorée par rapport au placebo.

Je voulais faire état d'autres données, notamment la contribution d'une association. Je laisserai les représentants de parler de leur contribution.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien. Et je cède la parole à Bernard après.

M^{me} SIMONIN.- Il y a une contribution de Mélanome France, association spécialisée dans le mélanome. Ils se sont servis d'un forum privé de 628 membres pour recueillir les avis de patients. Sur le vécu de la maladie, c'est surtout les métastases au cerveau, dans les os et autres viscères et la probabilité de décès qui sont très anxiogène au niveau des patients.

Dans les contributions, il y a quelques témoignages de la vie qui notent un manque d'information des patients sur les possibilités thérapeutiques qui leur seraient offertes ou non et la difficulté de choisir sans avoir ces informations.

Sur la vie avec le médicament évalué, « après ce traitement qui, comme chacun le sait, a ses limites (20 mois pour ma part) dont je passe les détails des nouveaux foyers de métastases, j'ai bénéficié de l'immunothérapie, nivolumab, à raison d'une perfusion tous les 15 jours. Traitement que je continue de prendre aujourd'hui et qui m'a apporté un grand soulagement quant à la disparition de toutes les métastases. »

« Le nivolumab ou le pembrolimumab ont la particularité d'apporter un confort de vie très appréciable. » « J'aurais vraiment aimé l'avoir en première ligne ! »

C'est tout ce que j'ai à dire sur le retour patient sur ce médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien. Merci.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est le troisième produit qu'on voit dans les modifications majeures de la prise en charge du mélanome. Nous avons maintenant trois produits qui ont montré une efficacité très significative dans les survies sans récurrence de la maladie. La position de l'association de patients est un peu complexe. Les expériences des patients, c'est l'expérience dans le stade 4, que l'on a déjà vu il y a quelques années et qui montre des bénéfices majeurs, y compris sur la survie globale.

Le stade 3, dans le mélanome, c'est le stade ganglionnaire. Cela peut être un stade ganglionnaire microscopique, révélé par la technique du ganglion sentinelle, ou macroscopique, révélé par l'examen clinique ou l'échographie. Jusqu'à présent, le traitement, c'était une chirurgie de curage ganglionnaire fonctionnelle. Et après, c'était une surveillance, car le seul traitement ayant une AMM en France, c'était l'interféron, abandonné depuis pas mal d'années en raison d'une toxicité importante et de bénéfices attendus en survie sans récurrence tout à fait limités.

Nous avons aujourd'hui trois produits amenant la démonstration d'une survie sans récurrence forte. Les données ne sont pas matures pour la survie globale, mais pour l'étude ORTC, il faudra attendre cinq à huit ans de plus pour avoir ces données en survie globale. Nous n'allons pas les attendre pour traiter les patients.

La quantité d'effet observée est assez comparable dans les trois études, sachant qu'il faut faire une petite restriction sur le nivolumab qui s'est comparé à l'ipilimumab, c'est-à-dire un médicament en situation adjuvante ayant lui-même démontré un bénéfice en survie globale. Mais je crois que le comparateur placebo est tout à fait acceptable et logique, en tout cas en Europe. C'est un essai ORTC, donc les choses sont cohérentes.

Le critère de jugement principal : je pense qu'en adjuvant, il est absolument raisonnable de faire la survie sans récurrence. Effectivement, c'est mettre les patients à l'abri d'une évolution métastatique de la maladie. Cela paraît un élément majeur dans la vie d'un patient. Quand un patient ne passe pas par la phase métastase, il est satisfait. Inversement, quand il passe par la case métastase, malgré l'efficacité des produits que l'on a vus il y a quelques années, le pronostic reste mauvais.

Je n'ai pas l'impression sur le contenu du dossier, la quantité et la pertinence clinique des résultats que le dossier soit très différent des deux autres. Il me semblait logique de les aligner tous les trois. J'ai du mal à comprendre la revendication du laboratoire de demander un ASMR II. Dans huit ans, quand ils reviendront avec une survie globale très nettement prolongée, vous verrez si vous voulez donner un II. Aujourd'hui, cela me paraît aller vite en besogne. Le fait de se focaliser sur les deux autres dossiers, j'ai cherché les arguments qui nous permettraient de le faire et je n'ai pas trouvé.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci. C'est clair. Nous voyons la situation et probablement le fait qu'il ne faut pas distinguer ce médicament des deux autres. C'est ce que tu dis. Un ASMR II sans survie globale, cela paraît déraisonnable, mais ouvre très comme vous penserez.

Quelqu'un d'autre veut-il intervenir ? La situation est claire. Nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire revendique un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Pour l'ASMR, celui revendiqué est un ASMR II, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : unanimité.

C'est ASMR III comme OPDIVO.

Le laboratoire revendique un ISP ?

██████████, pour la HAS.- Non.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous nous arrêtons là.

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