



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 avril 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. OPDIVO – Réévaluation de l'ASMR

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons un peu d'avance. Nous passons à OPDIVO.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

[REDACTED] pour la HAS.- Rebonjour. Je vais vous parler aujourd'hui de OPDIVO. Il s'agit d'une réévaluation qui a été demandée par le laboratoire, réévaluation de l'ASMR, de KSP et la place dans la stratégie thérapeutique, dans une indication de OPDIVO, le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.

Pour vous rappeler le contexte de ce médicament et la précédente appréciation de la Commission, ce produit a obtenu cette extension d'indication dans le lymphome de Hodgkin en novembre de 2016. Il y avait également eu des ATU nominatives et une ATU de cohorte dans cette indication.

En avril 2017, la Commission avait considéré que sur la base de données d'efficacité très limitées, issues d'une phase II non comparative, multicohortes, toujours en cours, et que compte tenu du besoin médical important dans cette situation, la Commission de la Transparence lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un LHC. Pour rappel, à l'époque, la stratégie de prise en charge de ces patients reposait sur les différentes chimiothérapies proposées à ce stade de la maladie ainsi que l'allogreffe selon l'aptitude des patients. Depuis, une autre immunothérapie a eu une AMM dans le LHC. Il s'agissait du KEYTRUDA (pembrolizumab) qui a été vu un peu plus tard par la commission.

À l'époque, la Commission avait souligné les réactions aiguës du greffon contre l'hôte avec OPDIVO. Ces réactions étaient plus élevées qu'attendu chez des patients qui recevaient une allogreffe après traitement par OPDIVO. La Commission avait par ailleurs demandé des données comparatives d'efficacité d'OPDIVO versus les traitements actuellement proposés aux patients, en raison de l'absence de données comparatives fournies à l'époque et de l'absence de données comparatives à venir prévues par le laboratoire. Cela permettrait de mieux quantifier son apport dans la stratégie thérapeutique.

La Commission voulait également obtenir des données de suivi clinique des patients traités en ATU et des données de suivi de l'étude pivot CHECKMATE 205.

Conformément aux demandes de la Commission, le laboratoire a déposé un nouveau dossier, avec notamment les données de suivi de l'étude pivot, les données de suivi clinique des patients traités en ATU. Pour les données comparatives, le laboratoire a déposé une étude de comparaison indirecte naïve sans ajustement. Je vais vous parler de ces données que vous avez dans le DP.

Pour les données de suivi de l'étude pivot, nous avons des données avec un suivi plus long, notamment sur des taux de survie. Parmi les dernières données transmises par le laboratoire, l'analyse de suivi date de mai 2018. Dans les deux cohortes d'intérêt, sur la cohorte B, nous avons un taux de survie à 36 mois d'environ 80 %. Dans la cohorte C, les données sont un peu moins longues, et on a un taux de survie à 24 mois de 85 %. La médiane de survie globale n'est atteinte dans aucune des deux cohortes. Voilà pour les données de suivi de l'étude pivot les plus récentes.

Concernant les autres données, pour les patients ayant reçu OPDIVO en ATU, la problématique que nous avons, c'est que les données ne sont pas exhaustives, dans le sens où tous les centres n'ont pas renvoyé d'information sur les patients. Nous avons 78 patients sur les 113 qui ont eu OPDIVO en ATU. C'est assez partiel. Du coup, les résultats doivent être appréciés au regard de cette donnée. Néanmoins, pour ces patients, nous avons un taux de survie à 24 mois de 71 %. Nous avons des données sur le nombre de patients qui ont reçu une allongée post-nivolumab. Tout est mentionné dans le DP. Il n'y a pas de nouvel événement qui serait documenté, apporté par les données ATU.

Concernant le troisième aspect du dossier, les données comparatives, c'était une demande majeure de la Commission. En fait, c'est une étude de comparaison naïve sans ajustement versus une étude de la littérature, étude rétrospective américaine, déjà mentionné dans le dossier d'immunothérapie pour le lymphome de Hodgkin pour KEYTRUDA. Au vu du design de cette étude, nous ne pouvons pas considérer que les données apportées par cette comparaison sont robustes, et cela ne permet pas de quantifier avec précision l'apport d'OPDIVO dans la stratégie thérapeutique.

Je laisse la parole à M. Lengliné et M. Gueyffier qui a regardé l'étude de comparaison indirecte.

M. le D^r LENGLINÉ. - Clairement, les limites de ce dossier sont liées au fait que le développement n'est pas fait de façon correcte par le laboratoire. Donc on bricole. On essaie d'accumuler des éléments qui ont tous des niveaux de preuve très faibles. C'est dommage. Vraisemblablement, ce produit produit des réponses. Nous aimerions savoir quelle est sa place. Mais malgré les tentatives de réponses aux questionnements de la Commission, je ne pense pas que nous ayons plus de données pour juger sur le bien-fondé d'utiliser ce médicament.

Nous sommes dans un contexte, en effet, de lymphome de Hodgkin sans ressource thérapeutique, puisque ces patients ont épuisé l'ensemble des médicaments qui ont l'AMM dans cette situation. La prise en charge, c'est des chimiothérapies palliatives diverses et variées. Ce sont en général des patients assez jeunes, qui ont une qualité de vie extrêmement dégradée. Ils sont à l'hôpital tout le temps.

Le brentixumab vedotin a été évalué chez les patients en rechute et chez des patients après autogreffe à fort risque de rechute avec un bénéfice. Pour tout ce qui concerne les données sur les inhibiteurs de checkpoint, il y a un rationnel biologique important. Les cellules de Reed-Sternberg expriment PDL1, mais nous avons cette étude de phase II ouverte non comparative

avec des bras de traitement en fonction des situations cliniques avec très peu de malades. Nous ne pouvons pas en dire plus qu'à l'époque.

La tentative de comparaison indirecte, comme je pense que le dira François, est difficile à évaluer. Globalement, le bricolage qui consiste à assembler toutes ces données de faible niveau de preuve montre qu'il y a des réponses. Nous le voyons en pratique. Des patients qui n'ont jamais été en rémission se mettent en rémission complète. Les rémissions complètes entre 15 et 40 %, en fonction des différents... Puis c'est tout ce que nous pouvons en dire.

La limite qui était un élément de débat était sur le rôle de l'allogreffe. Je ne suis pas sûr du vrai débat. C'est une situation palliative. La place de l'allogreffe est tout aussi non définie que la place des inhibiteurs de check-point. Faut-il faire une allogreffe chez ces patients en plus de quatrième ligne après OPDIVO ? Je ne suis pas sûr que ce soit un débat. Le débat qui pourrait avoir lieu, c'est plutôt OPDIVO chez les patients ayant reçu préalablement une allogreffe. Il y a l'air d'y avoir des GVH (la moitié de GVH, la moitié de GVH sévère). Est-ce plus que ce que nous attendons vraiment ? Nous n'avons pas comparé, donc nous ne pouvons pas savoir. 50 % de GVH, c'est ce que nous observons dans une population de patients allogreffés tout venant. Est-ce que ces GVH sont plus sévères ou résistantes ? Ce n'est pas clair.

Je suis gêné. C'est difficile de juger sur ce médicament. Nous sommes dans les mêmes situations que les CAR. Le médicament a l'air, en pratique, capable de produire un effet, mais nous aimerions qu'il soit développé avec des données comparatives. C'est terrible. Nous laissons à l'industriel la possibilité de ne pas faire de développement pour cette population de malades qui est très faible et beaucoup plus faible que les cas où il souhaite un développement.

La communauté des patients et des hématologues en sont les premiers désolés.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. C'est un peu décevant.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je n'ai rien de plus à dire. C'est comme les CAR-T cells. On a des études monobras qui sont hyper enthousiasmantes si on leur fait confiance. Mais est-ce qu'on peut leur faire confiance ? Cela pose un problème générique et général. Pouvons-nous accepter de donner des satisfactions à des fabricants qui ne font pas leur job ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Sur un plan pratique, une étude correctement menée était-elle faisable ? La population des patients concernés est-elle suffisamment importante pour faire une étude correcte ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est une population clairement restreinte, mais une étude randomisée versus le choix du clinicien (chimiothérapie palliative ou tout soin palliatif), à mon avis c'est faisable.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est la responsabilité de l'industriel de ne pas faire l'étude.

M. le D^r LENGLINÉ.- Bien sûr.

Pour tempérer ce que j'ai dit juste avant, nous avons la démonstration qu'il y a des réponses. Une rémission complète, une réponse clinique sur ce type de population, cela a une pertinence clinique, bien évidemment plus faible que la survie globale. Mais le lymphome de Hodgkin est souvent associé à des manifestations inflammatoires, de la fièvre, etc. Cela dégrade fortement la vie des gens d'avoir des maladies non contrôlées. Nous avons des éléments pour dire que des patients ont des réponses, voire même des réponses complètes, alors qu'ils n'en avaient jamais eu malgré quatre lignes de traitement. Cela a quand même une pertinence clinique qui me semble quand même importante. C'est difficile de ne pas pouvoir le dire.

M. Le P^r GUILLOT.- Je remercie Étienne de son intervention. Il est vrai que ce n'est pas la première fois avec les immunothérapies que nous sommes soumis à ce type de difficultés. Il y a un tel forcing pour dire que l'immunothérapie est la réponse à tous les cancers ou tous les problèmes hématologiques, que ce n'est pas la peine de faire des études puisque cela va guérir les cancers.

Malheureusement, avec cette poussée « marketing », nous n'arrivons plus à avoir les études qui sont possibles et réalisables et qui permettraient de répondre aux questions.

Dans le Hodgkin, il est difficile de ne pas garder ce médicament dans l'arsenal. Mais je ne vois comment le valoriser, et du coup, on ne sera jamais comment le positionner. Je pense qu'il faut mettre les industriels devant leurs responsabilités, du fait qu'ils pénalisent les praticiens et surtout les malades. On n'identifie pas la position dans la stratégie thérapeutique de leur produit. C'est un problème de fond dans nos rapports avec les industriels. J'en profite pour regretter que les représentants de l'industrie, notamment du LEEM, ne siègent plus en tant qu'observateurs dans cette commission parce qu'ils pouvaient faire remonter les messages.

M. LE PRÉSIDENT.- Les associations de patients se sont prononcées.

M^{me} SIMONIN.- Je rapporte la contribution de France Lymphome Espoir, une association de patients qui ont ce type de pathologie. Ils ont rapporté avant et après OPDIVO sur une cohorte faible. Ils avaient déjà fait une contribution dont je n'ai pas eu connaissance avant hier soir. Mais ce n'est pas le problème.

Avant, ils décrivent la vie avec douleur, fièvre, fatigue, etc., et la vie après allogreffe et sous brentuximab avec des neuropathies périphériques motrices très invalidantes. Après OPDIVO, la qualité de vie est bien améliorée. Il n'y a plus de neuropathie périphérique. Les projets reprennent. La vie sportive et socioprofessionnelle peut reprendre sur cette population de patients assez jeunes.

Sur la qualité de vie à long terme, ils ont un retour sur un patient en ATU en rémission avec arrêt du traitement en 2017. Il a eu des effets indésirables pendant le traitement : fatigue chronique, problèmes intestinaux avec colique lymphocytaire diagnostiquée un an après le début du traitement. Un an après l'arrêt du traitement, il a une diminution de ces problèmes déclenchés par l'immunothérapie.

Puis, il y a ceux qui sont des bons répondeurs avec une qualité de vie très améliorée. Ils disent que ceux qui n'ont pas accès au OPDIVO ont accès au KEYTRUDA, mais ils n'ont pas fait d'études étant donné que ce n'était pas demandé. Ils trouvent une efficacité très importante, une tolérance importante, la facilité du traitement, la disponibilité dans les pharmacies hospitalières, la prise en charge par la sécurité sociale pour les patients (pendant l'ATU). C'est clair. Ensuite, après la décision de la Commission de la Transparence du 19 avril 2017, il y a clairement un problème d'accès pour les patients. Ce n'est pas l'objet de la Commission de la Transparence, mais cela n'entre pas dans la liste en sus. Cela doit entrer dans la HAS. Effectivement, au tarif demandé par les laboratoires, l'accès est remis en question sur pas mal de centres hospitaliers en France.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le D^r LENGLINÉ.- Concernant KEYTRUDA, il y a exactement les mêmes limites (sur les évaluations du dossier de KEYTRUDA).

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour les contributions.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je n'ai pas entendu ce que tu as dit sur KEYTRUDA.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il y a les mêmes limites que celles dont on a parlé au début.

M. le P^r GUEYFFIER.- Les conclusions en termes de SMR et d'ASMR pour KEYTRUDA, c'était quoi ?

[REDACTED], pour la HAS.- SMR important, ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous voyons que la situation n'a pas trop évolué. Nous regrettons qu'il n'y ait pas de comparateur, et nous voulions une étude complémentaire. Or, ces études complémentaires sont des comparaisons indirectes ou des données prises dans différentes études, donc des comparaisons vraiment indirectes. Le produit avait déjà été pénalisé pour son niveau d'ASMR à cause de cela. Il avait SMR important et ASMR V. Nous allons être amenés à revoter pour OPDIVO avec, en définitive, des données qui sont comparables à l'évaluation dernière et avec un produit qui se rapproche de KEYTRUDA.

Nous votons tout d'abord pour le SMR.

M^{me} RANDON, pour la HAS.- Ils demandent uniquement la revue de l'ASMR, de l'intérêt de santé publique et de la place du produit dans la stratégie thérapeutique.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils demandent un ASMR IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M. Le P^r THIERRY.- Je rebondis sur ce qu'a dit Bernard Guillot sur la responsabilité des industriels. Il y a à peu près 1000 études en cours sur des check-points inhibiteurs en combinaison. Je voudrais dire à ce moment-là que les universitaires françaises refusent d'entrer dans des protocoles qualifiés d'insuffisants et donc s'engagent à ne pas publier des résultats positifs systématiques à partir de données et de niveau de preuve très faibles. Les industriels ne sont pas les seuls responsables de cette situation.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est impossible de revoter le SMR ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous revotons le SMR. Il était important. Qui est pour le maintien du SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 18 voix

SMR modéré : 4 voix

Il faut voter sur l'ISP, avec nos critères habituels. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : 21 voix

Abstention : 1

Voulez-vous modifier la place dans la stratégie thérapeutique compte tenu des données à notre disposition et ce qu'a dit Étienne ? Je crois qu'on ne peut pas tellement modifier la place dans la stratégie thérapeutique. Étienne, tu es d'accord ?

Qui est pour modifier la place dans la stratégie thérapeutique ?

(Il est procédé au vote.)

Maintien de la place dans la stratégie thérapeutique : unanimité.

M. LE PRÉSIDENT.- Je pense que nous avons répondu à toutes les questions posées. Je vous remercie. Nous avons mérité de déjeuner. Nous nous retrouvons à 13 heures 53.