



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. YERVOY et OPDIVO – Extension d'indication

M. le P^r CLANET.- Nous allons le faire quand même. Nous avons reçu son rapport. Vous présenterez son rapport. [REDACTED] n'est pas là, donc [REDACTED] va le présenter.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert et M. Lengliné doivent quitter la salle.

M. le P^r CLANET.- Nous vous écoutons.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous examinez aujourd'hui une demande d'inscription dans une extension d'indication pour une association d'OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé de pronostic intermédiaire ou défavorable.

Le laboratoire revendique pour cette association un SMR important, un ISP et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Pour rappeler le contexte sur les deux molécules, pour le nivolumab, il est déjà indiqué en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur, donc en deuxième ligne. La Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR III par rapport à l'évérolimus après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.

Pour l'ipilimumab, c'est sa première indication dans le carcinome à cellules rénales.

Dans le carcinome à cellules rénales avancé, vous aviez également vu très récemment le cabozantinib en première ligne et vous aviez octroyé SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en février 2019.

Le dossier repose sur une étude de phase III randomisée, en ouvert, comparative versus sunitinib en monothérapie chez des patients ayant d'un carcinome rénal comportant un contingent de cellules claires, carcinome localement avancé ou métastatique. Parmi les 1096 patients inclus, 84% avaient un risque intermédiaire ou élevé, seule population retenue à l'AMM. Il y avait trois co-critères de jugement principaux dans l'étude et l'analyse été bien dans la population des patients à risque intermédiaire ou élevé. Les trois co-critères de jugement étaient la survie globale, la survie sans progression évaluée par un comité indépendant et le pourcentage de réponse objective. La qualité de vie était un critère de jugement secondaire exploratoire.

Dans cette étude, la supériorité de l'association OPDIVO + YERVOY a été démontrée en termes de survie globale dès la première analyse intermédiaire avec un hazard ratio de 0,63. Par contre, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe OPDIVO + YERVOY, mais elle était atteinte dans le groupe sunitinib et était de 26 mois. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie sans progression.

Sur la toxicité, on avait plus d'effets indésirables graves et d'effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe association, avec notamment une toxicité gastro-intestinale, des troubles hépatiques et une toxicité cutanée.

Le CHMP a demandé la réalisation d'une étude post-AMM d'efficacité et de sécurité pour évaluer l'intérêt d'ajouter l'ipilimumab au nivolumab. Cette étude devra être réalisée par le laboratoire.

L'expert externe était le Docteur Hénou.

M. Dufour a regardé le dossier plus attentivement pour la Commission.

Je vais vous faire part des conclusions du Docteur Hénou.

M. le P^r CLANET.- Nous allons écouter Patrick Dufour et nous verrons le rapport.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai revu ce dossier. Je ne vais pas revenir sur les traitements de première ligne, sunitinib et pazopanib. Il y a une discussion sur les mauvais pronostics avec des inhibiteurs de mTOR, mais en pratique, ils sont peu utilisés pour des raisons de toxicité. Ces patients sont mis sous SUTENT.

L'étude publiée dans le *New England* compare nivolumab 3 mg et ipilimumab 1 g/kg. Il y a quatre semaines pour les quatre premières administrations, puis un traitement par nivolumab seul tous les 15 jours versus traitement par SUTENT, qui est un traitement de référence, donc un comparateur valable.

Sur les critères d'inclusion, ce sont des critères classiques : cancer rénal avec contingent de cellules claires localement avancé ou métastatique. Il n'y avait pas de limite supérieure d'âge. Les cibles devaient être évaluable selon les critères RECIST. Ces patients étaient plutôt en bon état général (Karnofsky supérieur à 70 %).

Dans ce qui est rapporté, il y avait une classification selon les facteurs de risque, selon une classification internationale et reconnue, séparant les malades en trois groupes : favorable, intermédiaire ou élevé. La demande du laboratoire se centre sur le groupe intermédiaire ou élevé.

1096 patients ont été randomisés. C'est une randomisation 1:1, avec une analyse en intention de traiter et une stratification selon le score, favorable versus intermédiaire versus défavorable, et selon l'origine géographique. Les co-critères ont déjà été détaillés auparavant.

Concernant la population, elle est assez classique pour ce type de cancer avec un âge médian de 62 ans. Dans la répartition des facteurs de risque, il y avait 23 % de favorable, 36 % d'intermédiaire et 16 % de défavorable. L'immense majorité des patients avait une néphrectomie préalable, qui est un standard chez les patients métastatiques.

Ensuite, il y avait un aspect exploratoire sur le taux d'expression de PDL1. La majorité des patients avait une expression inférieure à 1 % (74 %).

Les résultats sont ceux donnés là avec un gain en ce qui concerne la survie globale avec un hazard ratio à 0,63, avec un intervalle de confiance à 99,8 % allant de 0,44 à 0,8 ; par contre, pas de gain sur la PFS ; et pas de différence significative concernant le taux de réponse.

Dans le groupe favorable, qui a été étudié dans la publication, il n'était pas observé de différence significative sur la survie globale. La PFS était même moins bonne en termes de réponse objective.

Il y a eu une analyse exploratoire sous PDL1, sur laquelle on ne peut pas faire grand-chose. Entre supérieur à 1 % et inférieur à 1 %, on avait un hazard ratio qui restait significatif. Supérieur à 1 %, c'était à 0,45 avec une borne supérieure 0,71. Inférieur à 1 %, c'était à 0,73 avec une borne supérieure à 0,96. Il y avait trois fois plus de patients dans ce groupe que dans les autres.

La qualité de vie était similaire mais avec la restriction du fait que c'est une étude ouverte. En termes de toxicité, on a une toxicité significative en termes de grade III et IV, 46,63 %, avec une toxicité conduisant à l'arrêt du traitement dans 22 % des cas dans l'association versus 12 % dans le bras sunitinib seul. Sur les décès reliés au traitement, on a huit patients dans le groupe association et quatre dans le groupe sunitinib seul. Le type de toxicité est différent. Pour l'association, il y avait surtout des augmentations de lipase et pour le sunitinib, des problèmes d'hypertension, ce qui est assez classique avec ce type de médicaments, d'érythèmes palmoplantaires, de fatigue et de diarrhée.

Pour le traitement ultérieur, c'est-à-dire en cas d'évolution, 27 % des patients du groupe sunitinib ont eu du nivolumab en monothérapie et 19 % de l'axitinib qui est également un traitement de deuxième ligne. Pour ceux du groupe nivolumab + ipilimumab, 20 % ont reçu du sunitinib et 13 % du pazopanib.

En synthèse, la méthodologie de l'étude est correcte. Nous observons un bénéfice de survie globale cliniquement pertinent, mais sans gain significatif sur la survie sans progression ni sur le taux de réponse. Le comparateur pris est recevable. On pourrait critiquer l'absence de temsirolimus dans le groupe défavorable, mais actuellement, ce n'est plus la pratique. La survie dans le bras contrôle (26 mois) est celle qui était observée dans les études antérieures avec le sunitinib, de même que la toxicité. Le bras contrôle en est vraiment un.

Cependant, j'ai émis des réserves. Il y a l'absence d'un bras contrôle par nivolumab seul alors que c'est validé dans ce schéma en deuxième ligne, comme on l'a dit précédemment. Une étude a été demandée, dont les résultats doivent être annoncés en 2021, d'après les documents transmis. Par voie de conséquence, nous ne pouvons pas déterminer le surcroît de toxicité liée à l'ipilimumab et de déterminer si ce surcroît de toxicité se traduit par un surcroît d'efficacité. Il y a une ambiguïté à ce niveau. Sur l'efficacité de l'ipilimumab en monothérapie, il n'y a pas d'AMM de l'ipilimumab dans le cancer du rein, mais il a été rapporté en étude de phase I-II, sur un nombre très faible de patients, et n'a pas débouché sur une étude de phase II, parce qu'il y

avait une toxicité trop importante (étude parue en 2016). Il y avait ensuite une discussion sur le schéma d'association de l'ipilimumab n'est pas celui retenu dans les associations habituelles, notamment le mélanome où on utilise 3 mg/kg et pas 1 mg/kg. Mais il y a une étude de phase I, CHECKMATE 026, qui a montré que l'association à la dose de 3 mg/kg était trop toxique. C'est un peu surprenant, car elle ne l'est pas dans le mélanome, mais c'est comme cela. C'est une publication dans le *Journal of Clinical Oncology* de 2007.

En conclusion, pour l'association dans l'indication spécifiée par l'AMM (c'est-à-dire chez les patients à facteur de risque intermédiaire ou défavorable), on a un gain en survie globale qui est significatif et cliniquement pertinent mais sans qu'on ait de gain en PFS ni en taux de réponse. La toxicité est significative mais du même ordre que celle observée avec le sunitinib, mais ce n'est pas le même type de toxicité. On regrette l'absence d'un bras de contrôle par nivolumab seul.

Globalement, pour moi, le SMR est important. Après, il faudra discuter du niveau d'ASMR. Soit nous le prenons maintenant et nous verrons en fonction des résultats de l'étude de 2021, donc le niveau d'ASMR peut bouger, soit nous mettons un niveau d'ASMR revendiqué par le laboratoire avec une réévaluation dans deux ans quand les résultats de l'étude en cours avec nivolumab seul seront rapportés.

L'association est intéressante. Je pense qu'elle apporte un plus pour les patients. Très clairement, il y a un gain de survie. Cela débouche sur un SMR important. Sur l'ASMR, il y a une discussion du fait qu'il n'y a pas de bras nivolumab seul.

M. le P^r CLANET. - Merci. C'est clair. Nous discutons le rapport de l'expert, M. Hénon.

[REDACTED], pour la HAS. - Le Docteur Hénon du CHRU de Lille, dans sa conclusion, mentionne que le concept d'association des deux immunothérapies avec un mode d'action différent est séduisant avec une efficacité démontrée dans une étude de phase III en termes de survie globale et de taux de réponse. Cette association répond à une demande chez des patients de groupes pronostiques intermédiaires ou défavorables qui représentent 80 % de la population présentant un cancer du rein à cellules claires métastatiques. D'autres études concernant des associations de deux thérapeutiques ITK-immunothérapie anti-VEGF sont en cours en phase II ou III, mais on ne connaît pas encore les résultats.

M. le P^r CLANET. - Je pense que l'étude incontestablement est une étude de qualité. Elle montre qu'il y a une efficacité en survie globale. C'est un élément important. Il y a deux sujets sur lesquels vous avez tous attiré l'attention. C'est d'une part le fait que, comme le dit le rapporteur, c'est très intéressant d'avoir les deux immunothérapies, mais nous ne savons pas si c'est additionnel ou pas. Nous n'avons pas d'étude en monothérapie sur le sujet. Puis cela augmente la toxicité. Il faut prendre cela en considération dans notre réflexion. Je pense qu'il doit y avoir des questions.

M. le D^r KOUZAN. - J'ai une question sur le différentiel de réponse entre le groupe intermédiaire défavorable où manifestement il y a un apport incontestable et le groupe favorable on a

l'impression que le taux de réponse est inverse, c'est-à-dire qu'il y a moins de réponses versus le référentiel, sunitinib. Je ne comprends pas au plan conceptuel ce qui différencie ces deux groupes.

M. le P^r DUFOUR. - Il n'y a pas d'explication à donner. Il y a une charge tumorale moins importante dans un cas comme dans l'autre. Nous n'avons pas de preuve que ce soit ce mécanisme. Effectivement, il y a une différence. C'est pourquoi la demande ne porte que sur les deux groupes dans lesquels il y a une différence. Dans le premier, il n'y en a pas.

M. le D^r KOUZAN. - Y a-t-il eu une évaluation des réponses en fonction du TMB ?

M. le P^r DUFOUR. - Je ne crois pas.

M. le P^r GUILLOT. - Je partage les critiques de Patrick. Pourquoi démarre-t-on sur une bithérapie alors que nous n'avons pas d'information sur une monothérapie en première ligne ? À côté de cela, on a (ce n'est pas si fréquent) une augmentation de survie globale très significative. C'est une association très compétitive dans la prise en charge des cancers du rein.

Sur la toxicité, quand nous avons parlé du mélanome, nous avons demandé un encadrement à cause de la toxicité.

Je vous rappelle que dans le mélanome, c'est nivolumab 1 + ipilimumab 3. Là, c'est nivolumab 3 + ipilimumab 1. Ce n'est pas complètement le hasard. Il y a eu des études qui ont été faites dans le mélanome comparant nivolumab 1 + ipilimumab 3 versus nivolumab 3 + ipilimumab 1. Sans extrapoler, nous avons plus de 50 % de grade III-IV d'effets secondaires à un taux de 33 % avec le schéma utilisé dans le rein.

Apparemment, cela veut dire qu'en termes de toxicité, même s'il n'est pas évident qu'on puisse extrapoler d'un modèle pathologique à un autre modèle pathologique, nous avons une baisse de la toxicité. Les chiffres que l'on a là sont assez proches du 3+1. Dans l'association, c'est l'ipilimumab qui est le plus toxique.

Comme dans la doctrine, la survie globale est démontrée avec une étude qui tient la route.

M. le P^r CLAMET. - On ne t'a pas entendu, mais j'ai compris que tu serais pour la doctrine.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Juste une précision, l'étude n'incluait que des carcinomes à cellules claires. Il faudra peut-être que vous le preniez en compte.

M. le P^r DUFOUR. - Nous l'avons fait sur les autres. Il faut rester dans les critères d'inclusion. Le produit est important pour les patients. Nous avons un gain de survie globale. Est-ce lié à l'association ou juste au nivolumab ? Nous le saurons plus tard. Il faut se positionner par rapport à l'étude telle qu'elle est. Il y a un gain.

Ce n'est pas le même type de toxicité, mais quand on regarde les grades III/IV, pour l'association, c'est 46 %, et pour le sunitinib, c'est 63 %. Ce ne sont pas les mêmes types de

toxicité, mais il y a une toxicité des deux côtés. Ce n'est pas rédhibitoire. Il y a un gain donc je pense qu'il faut le valoriser et après de demander à revoir le produit quand il y aura l'étude qui doit paraître en 2021, nivolumab seul contre nivolumab + ipilimumab.

M. le P^r CLANET.- Sans autre question, nous passons au vote. Nous votons en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé, de pronostic intermédiaire/défavorable, et à cellules claires. Nous votons le SMR. Il est revendiqué un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

Sur l'ASMR, il y a la doctrine, et dans la discussion par rapport à la doctrine, il y a deux points qui sont : d'une part, c'est une combinaison thérapeutique, mais nous ne savons pas ce que cela peut donner en monothérapie. C'est le premier sujet. Le deuxième sujet, c'est peut-être le niveau de toxicité.

M. le D^r BLONDON.- La doctrine nous dirait quoi ? Vous pourriez la rappeler.

M. le P^r CLANET.- La doctrine, quand il y a une survie globale, c'est une ASMR III. Après nous pondérons, car il y a des éléments, ou nous pouvons demander des éléments complémentaires. Par exemple, sur la toxicité, nous pouvons avoir une réévaluation.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la toxicité, j'insiste, elle est voisine des deux produits : 46 et 63 % grade III-IV. Ce ne sont pas le même type de toxicité, mais on ne peut pas dire que l'un est moins toxique que l'autre.

M. le P^r CLANET.- D'accord. Le laboratoire revendique une ASMR III versus sunitinib.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire revendique dans la stratégie, mais vous pouvez vous prononcer...

M. le P^r CLANET.- Nous nous prononçons sur les données, c'est-à-dire par rapport au comparateur. Qui est pour une ASMR III ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : unanimité.

Il y a une revendication d'ISP. Nous sommes dans le cadre d'un besoin partiellement couvert avec une prévalence faible, impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie. Cela coïncide sur l'amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie.

Qui est pour un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord, nous vous proposons d'adopter aujourd'hui.

M. le P^r DUFOUR.- Nous pouvons préciser que nous demandons à avoir les résultats de cette étude.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons préciser dans les recommandations que nous voulons l'étude à horizon 2021. Nous proposons d'adopter aujourd'hui sous réserve de la relecture de Patrick pour le libellé.

M. le P^r CLANET.- Quelqu'un est contre l'adoption ?

(Personne)

Nous adoptons.

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

