



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 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. KEYTRUDA – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne n’a à quitter la salle.

(L’expert entre en séance.)

Nous accueillons de nouveau M. Mignot.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Laurent de nous avoir rejoints. [REDACTED] et [REDACTED] sont les chefs de projet.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Cette fois-ci, vous voyez la demande d’inscription des spécialités KEYTRUDA, solution à diluer pour perfusion des laboratoires MSD France, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités et divers services publics dans l’extension d’indication suivante : KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC de type métastatique épidermoïde contrairement au TLENTRIQ qui était dans le cadre du cancer non épidermoïde.

La demande d’inscription de KEYTRUDA repose sur les données issues d’une étude de phase III (KEYNOTE-047) qui vous sera présentée par le Docteur Mignot.

Dans le cadre de cette demande d’inscription le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR II par rapport à la chimiothérapie standard à base de sel de platine.

Je vais laisser Monsieur Mignot présenter son rapport. Nous avons également affiché la stratégie qui concerne cette fois-ci uniquement la première ligne.

M. Le D^r MIGNOT.- Réglons le problème des mutations. Tout à l’heure, c’était dans les non à petites cellules non épidermoïdes. Pour les non épidermoïdes, c’est très important de savoir si les gens sont mutés ou pas, pour les épidermoïdes, nous ne faisons pas de test systématiquement, sauf il y a de l’adénocarcinome mélangé, c’est-à-dire si ce ne sont pas des épidermoïdes purs, à ce moment-là, ils sont mixtes et nous pouvons faire le test) ou s’il y a des femmes non fumeuses. Là, on sait que ce sont des très cancers particuliers et on peut trouver des mutations. Sinon nous ne faisons pas de test de dépistage systématique. Dans ce cas, ils ne l’ont pas fait.

Cette étude concerne les carcinomes épidermoïdes, métastatiques, habituellement traités par chimiothérapie à base de sels de platine. Dans cette étude, carboplatine-TAXOL est une association tout à fait reconnue.

Carboplatine-nab-paclitaxel, c’est différent. Le nab-paclitaxel, c’est une platine peu utilisée en France qui a quelques AMM dans le sein et le pancréas. C’est un produit dont la similarité par rapport au TAXOL a été moins étudiée. Il a un avantage : il y a moins de prémédication à donner que pour le TAXOL, pas de corticoïdes. Or, pour l’immunothérapie, associer des corticoïdes,

c'était embêtant. C'est pourquoi pas mal de gens ont utilisé le nab-paclitaxel quand il y avait l'immunothérapie. Ceci dit, en France il y a un souci. Le nab-paclitaxel a l'AMM, mais le laboratoire n'a pas demandé son remboursement en France dans le cancer du poumon. Il l'a demandé dans le sein et le pancréas, mais pas dans le poumon. Stricto sensu, on ne peut pas l'utiliser. Cela dit, il reste le TAXOL normal.

Deuxièmement, nous avons randomisé 550 patients entre platine-TAXOL ± pembrolizumab. Nous avons les résultats d'une étude intermédiaire, mais ces résultats intermédiaires sont sur la survie globale. Elle est clairement en faveur de l'association avec le pembrolizumab : 15 mois versus 11,6 mois, c'est-à-dire 4,6 mois d'écart de survie. C'est quand même clair. D'autant qu'il y a eu un cross-over : 27 % des patients du bras chimiothérapie ont eu du pembrolizumab et 15 % ont eu un autre inhibiteur de checkpoint. C'est une survie malgré 30 % de cross-over, ce qui est non nul. Mais c'est une analyse intermédiaire. Le CHMP l'a bien dit. On réclame vraiment l'analyse définitive.

Ces études en sous-groupe sont « rigolotes ». Elles sont toutes concordantes. Nous parlerons tout à l'heure des sujets âgés. Surtout, nous avons déjà une AMM en première ligne avec pembrolizumab si c'est plus de 50 %. Dans cette étude, chimiothérapie ± pembrolizumab, dans le sous-groupe plus de 50 %, le pembrolizumab n'apporte rien, mais c'est une étude en sous-groupe. C'est marrant. Nous allons voir le tableau. Ça montre bien que le sous-groupe de sous-groupe, il y a de l'ambiguïté.

La survie sans progression est en faveur de l'association. Le taux de réponse est en faveur de l'association. La médiane de réponse est doublée par rapport à la chimiothérapie seule quand on met du pembrolizumab. C'est clair.

La tolérance : nous avons une certaine expérience de la tolérance du pembrolizumab. Il y a une surtoxicité de la chimiothérapie quand on fait du pembrolizumab. Il y a plus de neutropénie, plus de thrombopénie, plus d'anémie. Il y a une surtoxicité de pembrolizumab-chimiothérapie par rapport au pembrolizumab seul. C'est intéressant. L'EMA a demandé une compilation de toute la toxicité quand le pembrolizumab est fait seul ou quand il est fait avec de la chimiothérapie. Clairement, quand le pembrolizumab est fait avec de la chimiothérapie, il y a 2,9 % de colite contre 1,9 % quand il est fait seul, 1,3 % d'hépatite contre 0,9 %, l'hyperthyroïdie (5,2 % contre 4,2 %... Manifestement, faire chimiothérapie + pembrolizumab, c'est plus toxique que de faire pembrolizumab seul.

Ce qui est très intéressant dans le dossier, ce sont les sujets âgés. Dans les sous-groupes, pour les plus de 65 ans, le bénéfice était significatif en survie mais limite. Il n'y avait pas le grand bénéfice des autres. L'EMA a demandé à l'industriel de fournir des données d'efficacité, en fonction des critères d'âge, et il a demandé de refaire cela en essayant de cumuler d'autres études.

Finalement, ils se sont mis d'accord pour fournir des analyses : moins de 65 ans, plus de 65 ans et des sous-groupes 65-74 et 75-85. Il y a eu des allers-retours avec l'EMA. Cela donne des données très intéressantes. Il apparaît que le bénéfice est clairement moindre chez le sujet âgé

et que par contre, la toxicité est non nulle. Chez les sujets de plus de 75 ans, nous avons des toxicités cardiovasculaires de l'association à 31 % et de toxicités cérébro-vasculaires 9 %. La conclusion de l'EMA est que ces taux sont préoccupants, car ils sont nettement plus élevés par rapport au même groupe d'âge des groupes de chimiothérapie et il faut faire attention.

Cela me choque beaucoup qu'il y ait eu toute cette démarche dans le dossier de l'EMA et que tout ce travail n'apparaisse pas dans le dossier de Transparence. Il y a un warning mis dans le RCP sur les sujets de 75 ans. Quand vous regardez le dossier fourni, tout le chemin avec l'EMA n'apparaît pas. Je ne trouve pas cela normal.

Enfin, nous nous trouvons avec une AMM déjà donnée, si on est plus de 50 %. Donc il y a des recoupements. Si on est plus de 50 %, qu'est-ce qui est mieux : faire pembrolizumab seul ou pembrolizumab + chimiothérapie ? L'incertitude est totale. Les deux ont l'AMM. On sait qu'il y a une surtoxicité de donner la chimiothérapie. Mais y a-t-il un bénéfice supplémentaire à ajouter la chimiothérapie sur la monothérapie ? C'est impossible de savoir. Il y a eu une analyse faite sur des données individuelles essayant de comparer, qui a présentée. Elle suggère une absence de différence en termes de survie globale entre les deux traitements que l'on fasse du polytraitement chimiothérapie ou de monothérapie, mais c'est limité compte tenu des intervalles de confiance très larges.

Donc, quand on est plus de 50 %, y a-t-il donc une indication de l'association chimiothérapie-immunothérapie alors qu'elle est plus toxique ? Cette question est sans réponse mais est particulièrement importante chez les sujets âgés pour lesquels le bénéfice de l'association est incertain.

La conclusion, c'est : l'association est manifestement active même si le bénéfice en survie demande à être confirmé par les résultats finaux. Cette association doit être utilisée avec prudence chez les sujets âgés. Ils n'insistent pas assez dans le dossier de transparence. En cas d'expression de PDL1 de plus de 50 %, il n'y a pas de données solides pour choisir entre la monothérapie par pembrolizumab puis la chimiothérapie ou l'association d'emblée : décision à prendre en fonction de l'évolutivité de la maladie et l'âge.

M. LE PRÉSIDENT. Merci beaucoup.

J'étais étonné que tu resoulèves le problème de PDL1 dans la conclusion.

M. Le D^r MIGNOT. - C'est à cause de l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT. - Oui, pardon.

M. Le D^r MIGNOT. - À plus de 50 %, que faisons-nous ?

M. LE PRÉSIDENT. - Tu soulevais le problème de l'âge, il faudra le mentionner.

M. Le D^r MIGNOT.- Il y a une très grande différence entre l'analyse du CHMP et l'analyse dans le dossier de transparence. Il y a des tableaux dans le dossier de l'EMA, que le laboratoire a fourni à l'EMA, à la demande de l'EMA, il n'est pas normal qu'ils ne soient pas donnés.

M. LE PRÉSIDENT.- D'autant plus que c'est pertinent.

M. Le D^r MIGNOT.- Oui, la conclusion était des warnings de l'EMA.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce warning doit aller jusqu'à ne pas traiter ? Ne pas donner ce traitement ?

M. Le D^r MIGNOT.- Non.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a une stratification en fonction de paclitaxel ou non paclitaxel ? Les résultats sont pareils ?

M. Le D^r MIGNOT.- Oui.

M. le P^r DUFOUR.- C'est bon à savoir pour d'autres indications, l'impact économique n'est pas le même.

Ensuite, entre pembrolizumab seul et pembrolizumab en association, as-tu des critères qui permettraient orienter vers l'un ou l'autre ? Très clairement, on rajoute de la toxicité avec la chimio. Y a-t-il des présentations qui seraient préférables pour l'un ou l'autre ?

M. Le D^r MIGNOT.- Non, c'est l'âge et l'état général. J'ai l'impression quand nous lisons les référentiels que c'est l'âge, l'état général et l'évolutivité de la maladie. Une évolutivité assez calme permet de démarrer par la monothérapie. Une évolutivité un peu costaud surtout si c'est quelqu'un de jeune... Il faudrait revoir ce qu'ils ont mis. M. Le pneumologue, on a un référentiel 2019 Rhône-Alpes : il dit quoi pour choisir entre monothérapie et monothérapie + chimiothérapie ?

M. le D^r KOUZAN.- Il est noté que cela a l'AMM et que cela n'a pas encore eu l'avis de la Commission de la Transparence.

(Rires)

Sinon, c'est un avis de terrain. Au-dessus de 75 ans, il n'y a pas d'avantage d'ajouter de la chimiothérapie quand les PD1 sont à plus de 50 %.

M. LE PRÉSIDENT.- Le PD1 a toujours de l'importance dans le poumon, selon Serge, mais il n'y a qu'avec KEYTRUDA. Y a-t-il d'autres remarques ?

(Réponse négative)

Laurent, merci ! Cette fois-ci nous te libérons.

(L'expert quitte la séance.)

Y a-t-il d'autres questions ou remarques ?

M. le D^r VANIER.- J'ai quand même des doutes sur le fait qu'ici, il y a une partie de cross-over et que nous sommes dans une situation où les hypothèses du cross-over sont respectées. Il faut que l'effet du premier traitement ne se prolonge pas en deuxième période. Il faut qu'à la deuxième période, on retrouve le même état basal qu'à la première période. Il faut qu'il n'y ait pas d'interaction entre les périodes et les traitements : peu importe que je mette le premier et le deuxième ou inversement, on devrait retrouver le même effet. Vu les molécules, j'ai du mal à croire que les hypothèses du cross-over soient ici respectées. Du coup, cela gêne un peu quant à l'interprétation des résultats.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela pénaliserait plutôt le produit, non ?

M. le D^r VANIER.- Oui, mais, enfin... Ce n'est pas forcément évident de savoir dans quel sens.

M. LE PRÉSIDENT.- En principe, au plan clinique.

M. le D^r ROSENHEIM.- L'analyse est faite malgré tout en ITT. C'est un peu en défaveur de la firme. Les patients passés dans le bras cross-over sont analysés comme étant dans l'autre bras.

Si je peux faire une remarque, une fois de plus, on a des intervalles de confiance à 95 % avec des risques alpha à 8 pour 1000 pour certaines analyses. Est-il impossible d'exiger des firmes qu'elles fournissent des intervalles de confiance qui soient cohérents avec les risques alpha choisis ? Je sais qu'en essai thérapeutique, l'intervalle de confiance est moins important pour l'interprétation qu'en épidémiologie, mais malgré tout... Ou ne pas fournir d'intervalle de confiance du tout ! Mais là, cela ne veut rien dire : intervalle de confiance à 95 % avec risque alpha à 8 pour 1000.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce que nous pouvons le faire, c'est le signaler par écrit dans les avis. En transcriptif, ce serait plus fort que de le dire en sténotypie. Nous n'avons pas de moyen de l'exiger.

M. le D^r ROSENHEIM.- On peut dire aux firmes que l'on ne tiendra pas compte des résultats s'ils ne fournissent pas le bon intervalle de confiance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous laisse juger.

M. le D^r ROSENHEIM.- Réglementairement, rien ne nous oblige à tenir compte de résultats qui ne sont pas faits avec une méthodologie...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est votre interprétation. Je vous laisse juger. Nous pouvons l'écrire si cela vous convient. Nous pouvons aussi aller sur la proposition de Michel.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons l'écrire. De là à ne pas en tenir compte, c'est un peu sévère et inéquitable dans un premier temps.

M. le D^r KOUZAN.- Comme quand on publie un article, il y a « instruction pour les auteurs », n'avez-vous pas « instruction pour les industriels » en ajoutant ce que demande Michel ? Comme cela, s'ils ne le font pas, vous pouvez toujours dire que l'on réexaminera le dossier quand vous nous aurez fourni les choses plutôt qu'a posteriori.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une bonne remarque. Nous pouvons l'ajouter dans les prérequis. Après, passer au stade de menace... Ce sont des prérequis. Ensuite, il faut nous donner une certaine latitude.

M. Le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas un cross-over. Ce sont les patients sous chimiothérapie qui reçoivent le pembrolizumab s'ils ont en progression. C'est un switch. Cela peut pénaliser plutôt.

M. le D^r VANIER.- D'accord.

M. le P^r DUFOUR.- Dans les votes que nous allons donner, c'est un vote global, mais il y a eu des discussions sur les personnes âgées et dans le sous-groupe PDL1 supérieur à 50 %. Allons-nous donner un vote groupé et dans la stratégie avoir cette discussion qui importante, c'est-à-dire savoir s'il y a des précautions à prendre chez les personnes âgées et que dans les plus de 50 %, il n'y a pas de données claires pour privilégier une attitude par rapport à l'autre ?

M. LE PRÉSIDENT.- Pour les personnes âgées, il faut le signaler. C'est certain. Pour les 50 %, je suis plus modéré dans ce que nous pourrions affirmer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons écrire que lorsque l'on est éligible à pembrolizumab en monothérapie ou pembrolizumab + chimiothérapie, nous n'avons pas aucune donnée pour le privilégier et que le choix doit se faire en fonction du profil de tolérance, en prenant notamment en compte avec l'âge du patient.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, mais pas PDL1.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes obligés, c'est l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est écrit en clair dans l'AMM ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, très clairement.

M. LE PRÉSIDENT.- Donc, nous suivrons l'AMM. Bien évidemment.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous avons à nous prononcer sur le dossier lui-même, c'est-à-dire l'association chimiothérapie-pembrolizumab versus la chimiothérapie et non pas versus pembrolizumab seul. Nous n'avons aucune donnée. Le vote est bien sur la chimiothérapie + pembrolizumab versus la chimiothérapie seule. Il ne faut pas parasiter le vote avec versus

pembrolizumab. Nous n'avons pas aucune donnée. C'est dans la stratégie qu'il faut donner des indications.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'était exactement cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, il vaut mieux le préciser.

Nous pouvons passer au vote. Le SMR demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 18 voix

SMR modéré : 3 voix

L'ASMR demandée est de niveau II. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR II : 0 voix

ASMR III : 7 voix

ASMR IV : 14 voix

Je ne vais pas faire part de mes états d'âme, mais c'est un peu sévère. Compte tenu des résultats, c'est un peu incroyable.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour le coup, je fais état de mes états d'âme. Je suis un peu surpris. Si nous mettons le dossier intrinsèquement, le protocole n'est pas trop compliqué dans le design. Nous avons une différence en survie globale et en survie sans progression. Nous savons que la survie globale est pénalisée par le switch, mais elle sort quand même.

Dans la doctrine de la Commission, quand on a des données qui semblent robustes de survie globale, on fait du III. Si là on fait du IV, l'interprétation des votes de la commission est compliquée. Évidemment, si nous disons que le pembrolizumab tout, ce n'est pas mal dans les 50 %, et comme on ne sait pas juger, on peut dégrader l'association, car elle est plus toxique, etc., on introduit dans le vote des données qui ne sont pas celles du dossier. Cela devient très compliqué. Je ne sais pas comment les industriels vont s'y retrouver dans nos votes dans la cancérologie.

M. LE PRÉSIDENT.- En tout cas, ce n'est pas en accord avec la doctrine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je te soutiens, Bernard.

M. Le P^r GUILLOT.- Ensuite, la Commission est souveraine.

M. Le P^r MERCIER.- Les sujets âgés...

M. le D^r BIRGE.- Pas un état d'âme, une explication de vote. D'après les rapports, l'augmentation de la survie globale est intermédiaire. Nous attendons l'analyse définitive.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si cela sort en intermédiaire, cela ne va pas changer en définitive.

M. LE PRÉSIDENT.- Les courbes ne vont pas se croiser.

M. Le P^r GUILLOT.- En plus, c'est une analyse intermédiaire prévue au protocole. Ce n'est pas une analyse intermédiaire qu'ils ont faite tout d'un coup en disant : « Comme c'est en train de sortir, on va la donner ! »

M. LE PRÉSIDENT.- C'est important. Une augmentation de survie globale, c'est du III. C'est écrit. C'est comme cela.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour justifier mon vote de IV, certes il y a une survie globale, mais je ne la trouve pas très importante. Elle est de 4,6 mois. Dans la doctrine de la Commission de la Transparence, il me semble que l'on dit aussi que la taille de l'effet est quelque chose qui doit être pris en compte. S'il y a une survie globale de trois jours, nous n'allons pas donner une ASMR III. C'est ce que tu dis : dès qu'il y a une survie globale significative, il faut donner un ASMR III. Non, il faut pondérer par la quantité d'effet. Pour moi, quatre mois, ce n'est pas énorme.

M. Le P^r GUILLOT.- Je ne suis pas pneumologue, mais quatre mois de survie de plus sur un épidermoïde, je pense que tout le monde est preneur. S'il faut attendre des survies globales de plus de deux ans par rapport au comparateur, nous n'aurons pas souvent de III. Il faut relativiser par rapport à la pathologie. Dans des pathologies assez catastrophiques (je suppose que Serge est d'accord), il faut relativiser.

M. le D^r KOUZAN.- Moi, j'ai voté IV. Le raisonnement, c'est que l'amplitude de l'effet est moindre que dans le cas de l'adénocarcinome. À la fin, il y a une tendance à la convergence des courbes. J'ai regardé dans l'adénocarcinome. Il y a le même effet qu'il y a beaucoup moins de patients en fin d'effet. Si je suis cohérent avec ce que j'ai voté pour l'adénocarcinome, c'est un peu moindre. Je ne suis pas sûr que pour le médicament, cela change quelque chose.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est l'accès au médicament et à la liste en sus. Ce n'est pas dans le débat, mais nous ne pouvons pas nous dire que ce n'est pas grave. C'est grave. Et c'est la cohérence de la Commission et le respect de la doctrine.

M. le P^r GUEYFFIER.- Pour renforcer ce que disait Michel, c'est une analyse intermédiaire. Les risques statistiques étaient assez complexes à comprendre, mais bien pris en compte. Il n'y a pas de discussion sur le bon niveau de preuve. Mais il y a une petite discussion sur l'intensité de l'effet (4,5 mois, ce n'est pas rien, mais ce n'est pas non plus extraordinaire) et un petit détail : il y a un risque de surestimer le bénéfice quand on examine le résultat d'une analyse

intermédiaire. On ne risque pas de se tromper dans la mesure où le risque alpha a été bien pris en compte. Mais sur la taille de l'effet, sur une analyse intermédiaire, on a tendance à surestimer les effets. Les deux éléments : 4,5 ce n'est pas si considérable et il est probablement surestimé.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons clore la discussion. Merci beaucoup.

Nous allons voter l'ISP qui est demandé.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

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

