



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 avril 2020

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. BAVENCIO – Extension d’indication

M. LE PRÉSIDENT.- C’est une association avec axitinib avec les mêmes experts et chef de projet.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Daubert ne peut pas participer aux débats et aux votes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons une experte externe sur ce dossier, M^{me} Chevret.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Nous avons un doute sur sa connexion.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous devez avoir son rapport écrit. Elle avait une incertitude sur sa présence.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous lisons sa conclusion si elle ne peut pas nous rejoindre en fonction de son agenda.

[REDACTED], pour la HAS.- Comme KEYTRUDA, c’est l’examen d’une demande d’inscription sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités de BAVENCIO, 20 mg/ml, de Merck Serono, dans le cadre d’une extension d’indication, dans la même indication que KEYTRUDA, en association avec l’axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome à cellules rénales au stade avancé.

L’avelumab est un anticorps monoclonal anti-PDL1. À ce jour, comme nous l’avons dit, l’axitinib n’a pas d’AMM en monothérapie en première ligne de traitement. C’est indiqué dans le cancer du rein avancé uniquement en deuxième ligne après échec d’un traitement par sunitinib ou cytokine.

BAVENCIO a eu en septembre 2017 une AMM conditionnelle dans le traitement de patients adultes atteints d’un carcinome à cellules de Merkel métastatique de l’adulte.

Vous m’entendez ? J’ai l’impression qu’il y a un écho.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous t’entendons bien.

[REDACTED], pour la HAS.- La Commission a récemment évalué l’association OPDIVO/YERVOY dans le traitement du cancer du rein avancé en première ligne, uniquement chez les patients de pronostic intermédiaire et défavorable. Cette association a obtenu un SMR important et une SMR III par rapport au sunitinib.

Vous avez les comparateurs.

Pour les données de ce dossier, celles fournies par le laboratoire à l’appui de cette demande d’extension d’indication reposent principalement sur une étude de phase III JAVELIN 101. Cette étude randomisée ouverte compare l’association avelumab + axitinib au sunitinib chez 886

patients présentant un carcinome à cellules rénales à cellules claires de stade avancé et n'ayant reçu préalablement aucun traitement systémique, donc en première ligne.

Cette étude n'inclut que des patients atteints d'un carcinome rénal avec un contingent de cellules claires. Aucune donnée n'est disponible dans les autres sous-types histologiques. Les patients étaient inclus indépendamment du seuil d'expression PDL1. Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression évaluée par un comité indépendant et la survie globale.

Suite à l'amendement de juin 2017, avant le gel de la base et durant la phase d'inclusion des patients, l'analyse des critères principaux, la survie sans progression et la survie globale, initialement prévue en ITT, quel que soit le seuil d'expression PDL1, a été modifiée. L'analyse principale a finalement été effectuée dans la population PDL1 supérieur ou égal à 1 % : une population de 560 sur les 886 patients au total. Une procédure de tests hiérarchisés avec contrôle du risque alpha était utilisée pour évaluer ces deux critères de jugement, survie sans progression et survie globale, dans la population ITT.

À la date de la première analyse intermédiaire, en juin 2018, la survie sans progression était évaluée par un comité indépendant avec suivi médian de 9,9 mois dans le groupe avelumab + axitinib et de 8,4 mois dans le groupe sunitinib. La médiane de survie sans progression dans la population PDL1 supérieur ou égal à 1 % a été de 13,8 mois avec l'association versus 7,2 mois avec le sunitinib, soit une amélioration de 6,6 mois et un hazard ratio de 0,61.

La médiane de survie sans progression dans la population ITT de l'AMM (indication de l'AMM) a été de 13,8 mois versus 8,4 mois respectivement, soit une amélioration de 5,4 mois en faveur de l'association avelumab + axitinib versus sunitinib avec un hazard ratio de 0,69.

Aucun bénéfice n'a été démontré en termes de survie globale, autre critère de jugement principal, lors des deux premières analyses intermédiaires. Les données n'étaient pas mûres à ce stade. L'étude est toujours en cours avec des résultats finaux attendus pour le second semestre 2024.

Aucune conclusion n'a été tirée sur les résultats de qualité de vie au regard des limites méthodologiques. En termes de tolérance, les événements indésirables graves et les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient plus fréquents dans le groupe avelumab + axitinib que dans le groupe sunitinib : 34,6 % versus 28,7 % et 22,8 % versus 13,4 %.

L'incidence des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 survenus au tout cours du traitement était similaire : de 71,2 % dans l'association et de 71,5 % dans le groupe sunitinib. Il n'est pas possible de la même façon que KEYTRUDA de conclure formellement à l'apport de chaque composant dans l'association.

Comme je vous l'ai dit, les résultats finaux en termes de survie globale de l'étude JAVELIN sont attendus au deuxième semestre 2024.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge du carcinome à cellules rénales au stade avancé en première ligne de traitement. Il ne revendique pas d'ISP.

Nous avons fait appel à une méthodologiste, le Docteur Chevret, dont vous avez le rapport écrit, et de deux membres référents, le Professeur Dufour et le Docteur Péron. Il y a eu une contribution de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Puisque c'est de la méthodologie et qu'il y a une experte externe, nous pouvons lire les grandes lignes du rapport de Sylvie Chevret.

██████████, pour la HAS.- Je ne l'ai pas sous les yeux.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je vais le lire.

En fait, nous avons interrogé l'experte sur le plan d'analyse de l'étude pivot, puisqu'initialement, c'était prévu en ITT et il y a eu un amendement au protocole pour changer la population de l'analyse principale pour ne regarder que la population avec un seuil d'expression PDL1 supérieur à 1 %. Nous lui avons demandé d'analyser l'étude d'un point de vue méthodologique pour voir s'il n'y avait pas de biais majeur pour interpréter les résultats de l'étude.

Elle dit que non, il n'y a pas de biais majeur et que nous pouvons prendre en compte les résultats disponibles. Elle nous précise que l'analyse principale était initialement en ITT et qu'à la suite de la publication de résultats d'autres médicaments anti-PDL1 qui suggèrent que les patients avec tumeur exprimant PDL1 pourraient avoir une meilleure réponse au traitement et suite aux résultats d'une étude de phase Ib avec BAVENCIO, ils ont changé la population d'analyse, mais c'était avant l'analyse principale du critère de jugement. Donc, on peut considérer qu'il n'y a pas de biais pour cette raison. Les résultats de l'étude pivot que nous analysons ici n'ont pas dicté ce changement de critère.

Elle attire l'attention sur le fait que l'intérêt de la population PDL1 n'est pas limité à la rédaction initiale du protocole. La randomisation pour l'étude pivot n'a pas été faite pour le seuil d'expression PDL1. De ce point de vue, le bénéfice en termes de contrôle du biais de sélection et d'échangeabilité des groupes est potentiellement perdu. Il y a quelques déséquilibres à l'inclusion en termes d'effectifs entre groupes. Par exemple, on a 61 versus 65 % des patients avec un seuil de PDL1 positif entre les deux groupes.

Elle dit qu'il aurait été plus pertinent, au lieu de définir l'analyse principale dans la sous-population PDL1 et de faire une analyse hiérarchisée, de les présenter comme deux analyses principales. Il aurait été plus pertinent de répartir le risque alpha entre la population PDL1 positive et la population ITT et de faire une hiérarchie sur les critères de jugement, survie sans progression et OS.

Enfin, une recherche d'interaction statistique aurait pu être réalisée sur la population en ITT pour tester l'existence d'une différence d'effet selon l'expression du PDL1.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils se sont compliqué la vie. D'accord.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour conclure, nous avons adressé un mail pour demander si l'amendement apporté à l'objectif principal remettait en cause la survie sans progression.

Elle confirme que, même si le changement a dû augmenter le risque d'erreur de type 1 de conclure à tort à une différence, il semble que le signal soit suffisant pour être considéré comme valide, dans la mesure où le changement n'a pas semblé avoir été dicté par les données. C'était la dernière réponse qu'elle a apportée.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup à toutes les deux.

Je cède la parole à Patrick et Julien ou l'inverse.

M. le P^r DUFOUR.- Le design de l'étude est le même que le précédent. C'est exactement la même chose. Nous avons oublié de préciser dans l'étude précédente, ce sont à chaque fois des patients en bon état général. Il faut peut-être le mentionner. Ce sont des R_{01} 0 ou 1.

Dans cette étude, nous avons un pourcentage non négligeable de patients de pronostic favorable. Dans cette étude, c'est 19,3 %. Ce n'est pas rien. Effectivement, dans les résultats, nous avons un gain de survie sans progression cliniquement pertinent à 5,6 mois. Dans l'étude des sous-groupes, nous avons quelque chose qui est plus marginal dans les groupes de bon pronostic. Il y a vraiment des effectifs très faibles. Je ne pense pas que nous puissions en faire grand-chose.

Nous n'avons pas de données sur la survie globale. Sur la qualité de vie, cela a été très bien dit, c'est exploratoire : nous ne pouvons pas en dire grand-chose. Sur la toxicité, nous avons une toxicité hématologique avec le SUTENI que nous l'avons déjà dans l'étude précédente et une toxicité différente dans le groupe avec l'immunothérapie, conduisant à plus de modifications du traitement et de réductions de dose dans le groupe expérimental. De façon paradoxale, l'arrêt des deux traitements était plus fréquent dans le groupe expérimental que dans le groupe sunitinib. On a les complications immunologiques habituelles.

J'avais le problème du changement du critère principal en cours de route. C'était après les inclusions et avant l'analyse intermédiaire. Cela me posait problème. J'ai vu le compte-rendu de M^{me} Chevret qui dit que cela ne change pas grand-chose, mais que ce ne sont pas des choses qui se font. Nous verrons ce qu'en pensent Antoine et François.

La quasi-totalité des patients sont des cancers du rein à cellules claires (99 %). On ne peut pas conclure pour les autres catégories histologiques. On n'a aucune donnée de survie globale mature, et sur les données de qualité de vie, on ne peut pas en faire grand-chose. On n'a aucune donnée sur chacun des traitements en première ligne par rapport au sunitinib. Le suivi est court : autour de huit à neuf mois. La toxicité est plus importante mais pas rédhibitoire.

Par rapport au dossier précédent, il est franchement de moindre qualité. Nous n'avons pas de données de survie. Ce changement de critère sur un critère qui n'est pas stratifié me pose problème.

Pour moi, je suis, par rapport au précédent, dans un SMR important mais une ASMR faible de IV ou V par rapport au sunitinib.

M. le Dr PÉRON.- Sans rappeler les données, je suis en difficulté dans cette évaluation. Dans ce sensu, il faut comparer au sunitinib qui, selon toutes les définitions, est un comparateur acceptable. Cela ne se discute pas. Néanmoins, il est difficile de faire abstraction des deux combinaisons qui ont fait l'objet d'un développement concomitant, celle dont nous venons de parler et ipilimumab/nivolumab dont nous avons discuté précédemment, et voilà.

Si nous faisons l'effort de faire abstraction des résultats disponibles, notamment en survie globale des deux autres combinaisons, force est de constater que s'il y avait que lui, je serais convaincu par le bénéfice apporté en survie sans progression et j'accepterais volontiers le fait que l'analyse en survie globale n'étant pas mature, comme nous sommes très loin du nombre d'événements attendus pour l'analyse définitive. Voilà ! Néanmoins, en 2020, je pense que la prescription à un vrai patient de cette association thérapeutique est une erreur. La situation relativement proche de l'autre association avec le pembrolizumab : nous avons une augmentation de la toxicité possiblement modérée, mais il y a une augmentation de la toxicité par rapport au sunitinib. Il y a une démonstration à mon sens assez convaincante d'un bénéfice cliniquement pertinent en termes de survie sans progression et il n'y a pas d'effet dans cette analyse très précoce en termes de survie globale.

Le positionnement par rapport à sunitinib, ce serait un SMR suffisant et une ASMR V. Mais avec la limite que je serais gêné dans la pratique à le prescrire ou le voir prescrire à un vrai patient.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup.

Nous n'avons pas insisté pour le dossier précédent pour la qualité de vie non évaluée. C'est pareil ici. Il faudrait le signaler dans le dossier précédent et celui-là.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si, cela a été dit par Jean-Pierre Thierry.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Y'a-t-il des questions ?

M. le Dr VANIER.- Par rapport à ce que Patrick demandait sur l'avis méthodologique, à la base, il avait transmis la demande sur cet amendement au protocole, mais je n'avais malheureusement pas le temps de m'en occuper. Tout cela pour dire que je rejoins totalement ce que dit Sylvie Chevret sur le sujet. Cela aurait pu être plus propre, mais je ne pense pas que ce changement ait un impact significatif sur la qualité des résultats. J'en profite pour dire que j'étais très content du rapport de Sylvie Chevret qui montre son expertise sur le sujet par rapport à laquelle je suis peu de choses. Je vous invite à la recontacter sur des problèmes méthodologiques complexes. C'est vraiment quelqu'un de très haut niveau sur le sujet.

Je rejoins Christian sur le fait qu'il est dommage que les analyses de qualité de vie dans ce genre de sujet où il y a des problématiques de balance bénéfice/risque ne soient pas mieux incorporées dans les protocoles.

M. le Pr GUILLOT.- Ce dossier n'est vraiment pas très bon. Nous avons un suivi qui est court. Nous avons le même problème que tout à l'heure : une association dont nous ne savons pas quel est le driver, ce qui a le maximum d'effet par rapport à sunitinib. Nous ne savons pas s'il fallait associer les deux. Nous associons les deux et nous augmentons la toxicité. La survie globale est non atteinte. OK. Ils pouvaient laisser mûrir le dossier et attendre la survie globale.

Sur le changement a posteriori du critère de jugement principal avec l'introduction de PDL1, apparemment, pour les méthodologistes, cela ne change pas les résultats et ce n'est pas dramatique, mais j'ai l'impression que l'on sait a posteriori que ce n'est pas dramatique. C'est très en retrait par rapport au précédent, et il faut le valoriser au minimum. C'est important, parce que la pathologie est grave, mais je vois mal comment avoir un ASMR meilleur que V.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. Merci pour les précisions.

M. le Dr KOUZAN.- Je voulais dire ce qu'a dit Bernard. La taille d'effet est discutable. Nous ne savons pas le rôle de l'axitinib qui fait probablement tout le travail dans le dossier et probablement une grande partie dans le précédent.

M. LE PRÉSIDENT.- On écouterait Catherine, pour les contributions de patients. Je suis désolé. Je vais dans l'ordre.

M. le Dr BLONDON.- Pour les méthodologistes, quand nous avons une étude avec deux critères principaux, ne faut-il pas considérer que l'étude est négative quand l'un des deux critères principaux est négatif ? Pour les experts cancérologues, est-ce que nous n'aurions pas une perte de chance à prescrire le produit au patient, notamment par rapport au produit dont nous avons discuté précédemment ?

M. le Pr DUFOUR.- Dans la discussion telle qu'elle se fait jour actuellement, cette association sera moins valorisée plus clairement que les autres. Le message sera donné. Nous avons quand même un gain de survie sans progression significatif. Il n'y a pas de données sur la survie globale. Cela ne veut pas dire qu'il n'y en a pas, mais ce n'est pas mature. Le suivi est relativement court. Pour les cliniciens à la lecture de tout cela, ils feront leur choix de façon simple entre les deux premiers envisagés, nivolumab ou KEYTRUDA, et probablement nivolumab. Cela dépendra du clinicien et de la discussion du bénéfice/risque.

J'ai une deuxième question sur la qualité de vie. Dans tous les dossiers que nous voyons passer, nous disons que nous ne pouvons rien en faire puisque c'est exploratoire alors que les études sont menées. Il y a réponse aux questionnaires dans plus de 90 % des cas. Comment les interpréter ? Nous les avons dans toutes les études, mais nous n'en faisons rien. Quel est le problème ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Mathilde. Ces études de qualité de vie sont de qualité très diverse.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les méthodologistes pourront prendre la parole également. Ces données, nous commençons à les voir dans les protocoles méthodologiques, néanmoins elles sont étayées comme des critères de jugement secondaires exploratoires et jamais comme des co-critères. Nous aurions pu envisager sur ce type d'étude avec un co-critère de jugement sur la survie globale et qualité de vie, ce qui aurait permis de vraiment étayer l'apport.

Il faut que les études soient en double aveugle. Je ne l'ai pas en tête sur ce dossier.

Oui, donc c'est d'autant plus dommage de ne pas avoir prévu de hiérarchisation des critères pour conclure sur un point de vue statistique. Il y a également une problématique de taux de remplissage qui doit être élevé pour que les données soient exploitables.

Je passe la parole à Antoine qui la demande et pourra compléter.

M. le D^r VANIER.- Je vais répondre à la question de Hugues sur l'histoire des multiples critères de jugement principaux. Il y a plusieurs situations possibles. Ici, je pense que ce qu'ils ont fait est correct. Il est important de considérer la famille des tests des critères principaux. On peut faire deux choix. Si nous considérons que l'on ne peut pas statuer sur lequel des deux critères est le plus important et que c'est une situation de co-critère de jugement principal, les deux doivent être significatifs pour déclarer l'étude positive. Les deux tests sont testés à 5 % et l'essai est significatif si les deux tests le sont. Mais nous pouvons aussi considérer que l'on ne met pas les deux critères de jugement principaux sur le même plan, ils n'ont pas la même valeur, mais malgré tout, il n'y en a pas un des deux secondaires. C'est une situation de multiples critères de jugement principaux. Il faut répartir le risque alpha de manière correcte pour prendre un risque de 5 % sur tous les tests. Ils l'ont fait là en faisant une correction de Bonferroni pondérée. Ils ont réparti très peu du risque sur la survie sans progression parce que c'était moins important pour eux et ils ont mis plus de répartition du risque alpha sur la survie globale. Mettre la survie sans progression en critère principal, cela interroge. Cela donne la sensation que c'est donner une possibilité de plus de déclarer l'essai significatif. Cela peut donner l'effet d'une entourloupe, mais c'est malgré tout valide. Je ne peux pas dire que c'est fait de manière incorrecte. Ici, le fait que ce soit le seul critère qui sort ne fait pas que l'essai est négatif. Ils ont corrigé les choses correctement.

Voilà pour le premier aspect.

Concernant la qualité de vie, c'est un peu compliqué. Il faut quand même rester dans le cadre d'un essai clinique est quelque chose de confirmatoire ». Si nous voulions intégrer ces éléments de telle façon à ce que vraiment nous puissions répondre à la question et que ce soient des bénéfices comme les autres critères, il faudrait inclure les critères de qualité de vie comme les critères de jugement dans la séquence hiérarchique, primaire ou secondaire. D'un autre côté, les gens ne le font pas parce que nous ne sommes pas aussi à l'aise sur ces critères que les autres.

Il est vrai que c'est peut-être un peu dommage de systématiquement dire que nous ne pouvons rien en dire. Il y aurait peut-être moyen de trouver un milieu. Il faut y réfléchir avant. Ce n'est pas si simple.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons déjà eu des réflexions à ce sujet Antoine, même avant que tu ne viennes. C'est un problème pas simple.

La qualité de vie comme critère secondaire, nous l'avons vue dans certains essais. Je parle de nous contrôle de Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. Vous me prenez un peu à froid, mais nous en avons vu pas mal dans rhumatologie, sur le psoriasis et dans des maladies rares avec de belles études randomisées hiérarchisées sur la qualité de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, c'est possible, bien que ce ne soit pas classique comme tu le soulignes, Antoine.

La survie sans progression comme critère principal, ce n'est pas rare. Nous préférons la survie globale, mais cela se voit.

M. le P^r DUFOUR.- La survie sans progression chez un malade métastatique, c'est important dans le vécu de la personne. Voir que la maladie n'évolue pas est considérable en termes de perception de la maladie, de suivi du traitement, c'est un élément très important. Pas autant que la survie globale, bien que c'est souvent compliqué puisqu'il y a des cross-overs et d'autres traitements derrière.

La survie sans progression, c'est aussi important.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et cela contribue à la qualité de vie.

M. le P^r DUFOUR.- Tout à fait.

Je partage l'avis d'Antoine. Les échelles utilisées sont validées en cancérologie (je connais moins dans les autres disciplines) par l'ORTC, refait x fois. Cela a de la valeur, mais nous ne pouvons rien en faire. Il faudrait les mettre en critère secondaire hiérarchisé. Il faut peut-être faire passer l'information au niveau des industriels. Ce serait un élément vraiment important dans notre jugement.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le disons régulièrement. Je le dis devant les industriels. Tu dis que les échelles en cancérologie sont correctes. Rien n'empêche de le placer en critère hiérarchisé. S'ils ne le font pas, c'est qu'ils ne sont pas très à l'aise ou que c'est incomplet. On dit régulièrement, en cancérologie : qu'il n'y ait pas d'étude en qualité de vie, ce n'est pas acceptable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Quand le service évaluation des médicaments fait des rencontres précoces (aider les laboratoires pour la mise en place des phases III), c'est clairement un message

que nous portons. Nous demandons le double aveugle. Évaluer un critère subjectif de manière subjective, c'est plus compliqué.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le disons dans la doctrine.

M^{me} SIMONIN.- Il y a une contribution de patients, l'association pour la recherche sur les tumeurs du rein. Ces patients ont répondu sur l'impact de la maladie sur l'état de santé. Il y a un gros impact, justement, sur la qualité de vie au sens large. Des éléments importants pour cette classification, c'est l'impact psychologique : pas de guérison possible, vivre avec sa maladie, relation avec ses proches, dégradation de la vie de tous les jours, fatigue et effets secondaires.

Sur une échelle de 10, pour certains patients, la qualité de vie se situe à 5 pendant la maladie.

Après, il y a des douleurs, syndromes main-pied, diarrhées avec les traitements classiques.

Je passe sur la suite.

Ensuite, l'expérience avec d'autres médicaments de thérapie ciblée, c'est le syndrome main-pied et les diarrhées assez pénibles. Sur les immunothérapies, c'est plus la fatigue. Il n'y a pas d'expérience avec le médicament. L'association attend un traitement en qualité de vie acceptable et efficace.

Personnellement, tant que j'ai la parole, ce qui m'inquiète dans ce que je viens d'entendre, c'est : j'aurais du mal à le prescrire à un vrai patient, la reste très réservée quand j'entends cela. Il y a la recherche clinique, mais quand cela passe à la cohorte de patients totale, quand les oncologues s'interrogent sur le fait de ne pas prescrire sur de vrais patients, il faut se poser les questions sur la qualité du produit présenté.

Le chat ne fonctionne pas. Je passerai par personne interposée quand je demanderai la parole.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce que vient de dire Catherine est très important.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, cela a déjà été dit.

M. le D^r PÉRON. En fait, c'est la démarche presque un peu hypocrite de fermer les yeux sur les médicaments qui apportent plus d'arguments rassurants et qui ont fait l'objet d'un développement concomitant. On ne peut pas reprocher officiellement à l'association de ne pas se comparer aux standards actuels. Ils n'existaient pas quand l'essai était fait. Nous ne pouvons pas officiellement le reprocher, mais dans la pratique, la comparaison indirecte sera faite. L'ensemble de mes collègues oncologues auront des réticences cette combinaison. Mais le fait de l'autoriser quand même fait que quelqu'un de moins informé pourrait prescrire. Cela m'interroge sur la démarche globale.

M. le D^r BINARD.- Je m'interrogeais sur le fait de botter en touche et de dire qu'on attend des données matures, notamment en survie globale, pour admettre au remboursement par rapport

aux alternatives. Il y a un hiatus entre les données brutes, les alternatives et ce que nous pourrions faire.

M. le P^r GUEYFFIER. - Il y a une réflexion intéressante de Patrick sur la survie sans progression que l'on considère comme un critère intermédiaire dans la mesure où quelquefois, il y a des discordances entre l'effet sur la survie sans progression et l'effet sur la survie globale. Ce qui compte au final, c'est probablement plus la survie globale, hiérarchiquement en moyenne. Nous pouvons nous poser la question de la pertinence clinique de la survie sans progression ?

Le problème, c'est les cas de discordance. Nous ne pouvons pas considérer que c'est un critère intermédiaire fiable de manière absolue... Critère intermédiaire avec une pertinence clinique. Quand nous avons une tumeur, savoir qu'elle est contrôlée, c'est sûrement important pour le « confort psychologique ».

Sur la qualité de vie, il faudrait insister pour l'intégrer de façon plus systématique dans les critères secondaires hiérarchisés. Puis c'est à chaque patient de voir s'il est plus important pour lui de vivre plus confortable ou de vivre plus longtemps. Il y a des techniques d'analyse qui se développent avec analyse par paire. C'est compliqué, mais nous pouvons imaginer que dans le futur (et je crois que Julien en est un grand spécialiste d'ailleurs) des analyses plus fréquemment conduites avec ce type d'outil.

Dernier point qui m'échappe... J'y reviendrai éventuellement par écrit.

M. Le P^r THIERRY. - Il y a suffisamment d'articles et de littérature qui montrent que l'on peut pour certains cancers relativiser la pertinence de la survie sans progression dans les essais cliniques au moins pour deux raisons. C'est souvent mal corrélé avec la survie globale. Comme cela a été dit, nous sommes sur des ECOG 0 ou 1. Nous avons des travaux grâce à la disponibilité des données montrant qu'en vie réelle, nous ne retrouvons pas dans bon nombre de cas qui est démontré dans les essais cliniques souvent en ouverts, souvent financés et réécrits avec l'aide de l'industrie. Nous rebouclons avec l'importance du suivi en vie réelle, du contrat de performance.

Aussi bien sur ce dossier un peu moins bouclé que le premier, même si les méthodologistes lui trouvent des qualités, je reste très prudent. Quand nous passons en vie réelle avec de vrais patients, les résultats ne sont la plupart du temps pas au rendez-vous. La qualité de vie est un facteur très important. Dans l'evidence base medecine, les préférences du patient devraient être prises en compte. Cela permet un certain nombre d'équipes de proposer des options de soins palliatifs précoces.

M^{me} le D^r DEGOS. - Catherine Simonin a présenté l'association de patients. Je suis étonnée qu'une association qui s'occupe de cancer du rein intervienne sur un dossier et pas sur KEYTRUDA qui passait en même temps. J'aimerais connaître les liens d'intérêt de cette association avec BAVENCIO.

M^{me} SIMONIN. - Ils ont en laboratoire : Ipsen, Pfizer et Bristol-Myers Squibb. C'est déclaré. Après, il peut y avoir d'autres financements. C'est officiellement déclaré. Des dons peuvent ne pas

apparaître, mais normalement, ils sont obligés de le mettre. Ce sont les liens d'intérêt. Il est bizarre de n'avoir contribué que sur ce projet alors qu'il y avait le précédent qui était mieux par rapport à celui-là à mon avis.

Je suis d'accord avec Jean-Pierre, la qualité de vie, c'est indispensable. De concerner dans les décisions thérapeutiques avec le patient en donnant une information loyale est essentiel à mes yeux dans les droits des patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ne pouvons pas en vouloir aux industriels qui ont déjà du mal à sortir un premier critère hiérarchisé ou un deuxième de mettre la qualité de vie plus tard et dire que ce n'est pas contributif.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela doit figurer.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je reviens sur double insu. Jean-Pierre insiste, mais on ne tient pas assez compte dans la valorisation des dossiers du caractère beaucoup moins satisfaisant lié au double insu qui interdit d'accorder trop d'importance à la qualité de vie. Nous pouvons nous poser la question sur la survie sans progression. C'est peut-être aller un peu loin. Mais l'histoire du double insu est probablement un problème très important. Je n'ai pas la culture que d'autres ont dans le domaine cancérologique, mais je suis sûr qu'il y a des estimations d'effet réalisées en double insu. C'est vraiment extrêmement positif et important à valoriser. [REDACTED]

M. LE PRÉSIDENT.- Antoine pour réfléchir plus avant et compléter les recommandations de la doctrine.

M. le D^r VANIER.- Effectivement, je pense qu'il y a peut-être une réflexion à avoir à plus long terme sur des recommandations à donner sur trouver un meilleur compromis pour que dans les essais, ce soit mieux exploité, mais il faut reconnaître les difficultés. Pour répondre à Jean-Pierre, je suis d'accord avec le fait qu'on devrait arriver à une évaluation qui prenne en compte les préférences des patients. Ce sont des travaux faits dans mon laboratoire : la construction de scores pronostiques avec la préférence des patients intégrée dans les scores. Méthodologiquement, nous n'y sommes vraiment pas encore. Nous ne sommes pas du tout au point là-dessus. Nous ne pouvons pas reprocher aux industriels de ne pas y être. C'est encore quelques décennies de recherche.

M. LE PRÉSIDENT.- Aymeric, Patrick et Julien.

M. le D^r BINARD.- Rien à ajouter par rapport à tout à l'heure.

M. le P^r DUFOUR.- Sur les réserves de prescrire BAVENCIO, il faut être prudent : nous n'avons pas de comparaison directe par rapport aux deux autres associations présentées aujourd'hui. Pour les trois schémas thérapeutiques, nous avons des gains en survie sans progression quasiment identique. Il faut être prudent dans la suite des événements.

Pour la survie sans progression, c'est de la pratique courante : pour un patient avec un cancer (j'en suis plusieurs comme cela) ayant des localisations cutanées, le fait que ces localisations cutanées ne progressent pas voire régressent, cela change leur vie même si la survie globale est la même in fine. C'est très important, sauf si c'est au détriment d'une détérioration de la qualité de vie, mais il faut encore le prouver. Balayer la survie sans progression n'est pas évident en cancérologie.

Après il faut peut-être, dans notre avis, donner une stratégie hiérarchisant ces propositions thérapeutiques. Les deux premiers avec le nivolumab et KEYTRUDA sont au-dessus de BAVENCIO. Nous pouvons dire qu'en première intention, il vaut mieux donner cela et que la dernière est plutôt en retrait parce que nous n'avons pas les données de survie globale.

Enfin, sur la qualité de vie, j'ai lu la contribution patients. Ils insistent beaucoup sur les troubles de libido. Quand nous regardons le tableau d'avelumab, ce trouble n'apparaît pas. Souvent, les troubles sexuels apparaissent peu dans les données des effets secondaires alors que c'est un élément important en cancérologie qui joue sur la qualité de vie.

M^{me} SIMONIN. - Par rapport à ce qui vient d'être dit, je valide complètement que la survie sans progression, c'est important pour un patient. Même si c'est quelques mois, il peut arriver à faire des choses.

Après, c'est bien lui expliquer ce qu'il va avoir à surmonter en qualité de vie.

Pour la libido, c'est marqué dans l'association de patients, mais les patients ont du mal à répondre sur ce critère. Est-ce exploré par les laboratoires ? Est-ce demandé en direct ? Je ne sais pas dans l'étude.

M^{me} le D^r GARNIER. - Au vu des réserves entendues depuis le début, j'ai un questionnaire et une remarque sur le problème récurrent des flat doses. L'étude a été faite en mg/kg (10 mg/kg) et la posologie adoptée est, quel que soit le poids, 800 mg par patient. Dans des dossiers bien construits avec des résultats flagrants, nous pouvons peut-être faire l'impasse sur ce genre de choses, mais là, cela prend plus d'acuité par rapport à ce qui a été fait dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT. - D'accord. Merci pour la remarque.

Bernard ?

M. le D^r GUILLOT. - Je voulais confirmer ce que disait Patrick sur la survie sans progression et en particulier sur les métastases cutanées. Le patient les voit tous les jours, il les compte, il les mesure. Toute modification de sélection dans le bon sens a un impact sur l'humeur. Je voulais confirmer ces assertions de Patrick qui sont réelles.

M. le D^r PÉRON. - Je suis d'accord sur le fait que la PFS a un intérêt clinique. Nous passons notre temps à regarder le temps jusqu'à progression des patients. Cela nous permet de guider les thérapeutiques et de nous assurer que les symptômes liés à la maladie ne reviennent pas.

Une façon de concilier les choses, ce qui est souvent présenté dans des analyses secondaires d'essais cliniques, c'est le temps jusqu'à la dégradation définitive de la qualité de vie. Dans les situations de cancer métastatique où la progression est attendue symptomatique, c'est surtout dans ces cas (même si nous pouvons dire tous les cas) où la survie sans progression a un intérêt clinique important et, en fait, il y a une corrélation souvent bonne et attendue entre le temps de dégradation de la qualité de vie et la survie sans progression. C'est la progression qui occasionne une dégradation définitive de la qualité de vie.

Cela pourrait être, à mon sens, une proposition plus facile qu'une modélisation en continu de la qualité de vie, un critère de jugement plus facile à retenir pour l'industriel avec plus de facilité à faire des hypothèses sur l'évolution de ce critère.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, cela peut très être une suggestion de réflexion pour compléter ce que nous avons dit. Tout à fait. Merci.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On a une contribution de patients sur l'évaluation de BAVENCIO mais pas sur KEYTRUDA, relevé par Françoise. Patrick, vous évoquez des problèmes de libido avec BAVENCIO. C'est commun aux immunothérapies ou vous le constatez avec BAVENCIO ce que les patients le remontent ?

M. le P^r DUFOUR.- C'est l'ensemble des chimiothérapies. Ce n'est pas spécifique. Ce que disait Catherine est vrai. Il est très difficile de recueillir ces données, mais c'est réel. C'est intriqué. Les patients ont des troubles sexuels avant le début du traitement. Puis, c'est intriqué entre des problèmes psychologiques et des problèmes de toxicité liée à la chimiothérapie, donc c'est complexe. Mais c'est très mal recueilli. Souvent, les patients sont réticents à le dire. Il y a peut-être moyen avec des questionnaires pré-remplis et donnés de façon anonyme, nous arrivons à nous en sortir, mais c'est un critère que nous devrions mieux juger. Ce n'est pas spécifique à l'immunothérapie. C'est autre chose.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans l'hypertension artérielle, c'est plus simple. C'est une pathologie grave, mais pas du même registre que la cancérologie. Il y a beaucoup d'antihypertenseurs qui donnent des troubles sexuels. La question n'est pas posée. Nous avons fait des enquêtes auprès des médecins. Il fallait attendre que le patient se plaigne. Il y a des échelles, mais même en l'absence d'échelle ils vivent bien ou mal la sexualité. C'est important, mais on ne pose pas la question. Les cancérologues le confirment. Nous l'avons constaté.

M. le P^r PÉRON.- Des études sont possibles. Dans la cancérologie de la prostate, il y a eu des études bien faites, notamment par l'ORTC, avec différentes durées de l'hormonothérapie de cancer de la prostate adjuvant. Ils ont étudié de façon satisfaisante l'impact de l'hormonothérapie sur la sexualité, le désir des patients avec une échelle de qualité de vie dédiée.

M. LE PRÉSIDENT.- Des échelles validées, des critères. Merci beaucoup.

Je n'ai pas l'impression qu'il y ait d'autres prises de parole. C'est un dossier qui n'est pas comparable en qualité au dossier précédent. Il s'adresse lui aussi aux cellules claires. C'est

également un dossier d'association de deux molécules actives. Le critère principal est la survie sans progression. La qualité de vie n'a pas été évaluée comme le précédent.

Patrick avait l'air partisan de l'accepter avec des précautions écrites. Julien se demandait s'il n'était pas possible de faire qu'il y ait une hiérarchie dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire de préciser que les effets observés avec cette association sont moins clairs, moins bons qu'avec KEYTRUDA. C'est une question précise.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est possible. Nous pouvons écrire dans la stratégie que le choix doit se faire en fonction du niveau de preuve et donc, que la Commission considère que KEYTRUDA + axitinib et YERVOY ont un meilleur niveau de preuve donc sont à privilégier.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela permet de respecter beaucoup de remarques faites.

Patrick et Julien, voulez-vous vous exprimer une dernière fois avant le vote ?

M. le P^r DUFOUR.- Je suis favorable à ce qui vient d'être proposé.

M. le D^r PÉRON.- Pareil.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bien. Nous passons au vote. Je passe la parole à Henri ou Élisabeth.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est Élisabeth. C'est SMR suffisant ou insuffisant dans le carcinome à cellules claires.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je laisse faire Henri.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 15 voix

SMR insuffisant : 2 voix

Abstention : 3

Nous allons voter comme tout à l'heure le niveau de SMR, d'ASMR et d'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le niveau d'ASMR vu que le comparateur est sunitinib, pour le qualifiant avec un apport, ce sera par rapport à sunitinib et un V dans la stratégie. Vous pouvez vous exprimer dessus.

M. MARFIN, pour la HAS.- Le laboratoire demande un ASMR IV par rapport à sunitinib.

M. LE PRÉSIDENT.- Et sunitinib ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Quel était son ASMR ?

[REDACTED], pour la HAS.- ASMR II en 2007, initialement.

Pour l'ASMR V, si c'est dans la stratégie, n'y a-t-il pas un risque, comme la stratégie inclut les deux autres immunothérapies, de penser que c'est au même niveau que les deux autres ? Ne vaut-il mieux pas rester dans la comparaison d'un ASMR au sunitinib ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais il faut revoir sunitinib.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le V dans la stratégie prend en compte qu'il n'y a pas de comparaison par rapport aux autres. Cela justifie que ce soit un vote. Mais lors du vote, vous pouvez préciser versus quoi est la note.

M. le D^r BINARD.- Pour bien marquer la différence par rapport aux autres, je vais jouer sur le niveau de SMR malgré le fait que ce soit une pathologie grave et sévère. Je pense que le niveau de SMR est plus visible que ce que l'on écrira dans la stratégie par rapport aux autres (dans l'attente de données).

M. le P^r GUILLOT.- Je suis d'accord avec ce que dit Aymeric. Nous avons une démonstration de mauvaise qualité. Cela joue sur l'ASMR. Il faut le différencier là.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons la possibilité pour l'ASMR... Non, la possibilité était d'inscrire dans la hiérarchie qu'il passait nettement après KETRUDA. Donc, l'ASMR est moins dangereux si on met ASMR III. Nous verrons. Je comprends la remarque de Bernard et d'Aymeric.

Nous y allons sur le SMR.

(Il est procédé au vote par vote nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 12 voix

SMR faible : 3 voix

Abstention : 4

ASMR V : 18 voix

Abstention : 2

Absence d'ISP : 19 voix

Abstention : 1

M. LE PRÉSIDENT. - En donnant la précision que nous avons vue tout à l'heure quand nous parlions de hiérarchisation des traitements, je pense que nous sommes d'accord.

2. BAVENCIO – Adoption

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Je suis en train de faire BAVENCIO pour que cela colle avec ce que vous êtes en train de dire.

Je partage mon écran. Est-ce que vous voyez bien ?

C'est une maladie grave. C'est un traitement à visée curative. Le rapport efficacité/effet indésirable est modéré. Il existe des alternatives et il s'agit d'un traitement de première ligne.

C'est le copier-coller de la place dans la stratégie. Nous allons en parler après. Le médicament n'a pas d'intérêt pour la santé publique. Cela apporte un SMR modéré uniquement dans le traitement de première ligne au stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

S'agissant de l'ASMR, compte tenu de la démonstration de la supériorité de BAVENCIO + axitinib versus sunitinib, comparateur acceptable, uniquement sur la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (on rappelle les chiffres), mais de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale (autres critères de jugement principal) lors des deux premières analyses intermédiaires et dans l'attente des résumés d'analyse finale dans un contexte où des comparateurs disposent de cette démonstration ainsi que du surcroît de toxicité de cette association par rapport au sunitinib et de l'absence de donnée de qualité de vie, vous considérez qu'en l'état actuel du dossier, cette association n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu.

Il n'a pas d'ISP.

Sur la place dans la stratégie, cette association est indiquée dans le traitement de première ligne du stade avancé du carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, tous pronostics confondus. Sa supériorité a été établie à court terme vis-à-vis d'un comparateur acceptable, le sunitinib, sur la PFS, compris chez les patients ayant une tumeur avec une expression PDL1 supérieure à 1 %, mais sans impact sur la survie globale à ce stade. Tenant compte du développement concomitant pour BAVENCIO et KEYTRUDA qui disposent de la même indication AMM en association à l'axitinib, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour BAVENCIO, le meilleur niveau de preuve de KEYTRUDA sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations. De même, pour le choix entre BAVENCIO et OPDIVO + YERVOY dans leur indication commune, c'est-à-dire uniquement chez les patients qui ont un pronostic intermédiaire ou défavorable, dans l'attente des résultats de l'analyse finale sur la survie globale pour BAVENCIO, le meilleur niveau de preuve de OPDIVO + YERVOY sur la survie globale devra être privilégié tout en tenant compte également des profils de tolérance de ces associations.

La population cible est estimée entre 5500 et 8000. Vous demandez à être destinataire des résultats de l'analyse finale pour voir si elle conclura sur la survie globale.

M. le D^r KOUZAN.- Il était écrit « BAVENCIO (pembrolizumab) ». C'est pourquoi je suis embêté d'adopter un document écrit en voyant défiler rapidement.

M. le P^r NIAUDET.- Il va y avoir une correction.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela n'a pas d'impact sur votre évaluation. Nous allons relire pour qu'il n'y ait pas d'incohérence. Vous pouvez nous faire confiance là-dessus.

M. le P^r GUILLOT.- Il y a eu un copier-coller dans le SMR.

M. le P^r DUFOUR.- Vous avez mis l'état général ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons l'ajouter dans la place dans la stratégie

Si vous êtes d'accord avec les arguments qui retracent votre discussion, nous pouvons passer au vote, Christian.

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick ou Julien, ont-ils quelque chose à redire ? ou les autres ?

M. le D^r PÉRON.- Il me semble que c'est cohérent avec ce que nous avons dit.

M. le P^r DUFOUR.- Pour moi, c'est bon.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre demande de parole, nous pouvons passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'adoption : 12 voix

Abstention : 3