



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mars 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 – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum, mais pas le Président, ce qui est ennuyeux.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je vais refaire un radioguidage.

(Mise en route de la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pouvons-nous commencer le rappel du chef de projet ? Christian, êtes-vous d'accord pour que Françoise introduise le laboratoire et nous commençons avec le rappel du chef de projet et le laboratoire qui commence son audition ou vous voulez que l'on vous attende ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Il dit que nous pouvons y aller.

(Les représentants de Merck rejoignent la visioconférence.)

M^{me} DORÉ (Merck).- Bonjour.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci de nous avoir attendus aussi longtemps pour cette audition pour BAVENCIO. Nous allons demander au chef de projet de présenter rapidement le dossier. Nous laisserons la parole pour un quart d'heure. Le Président nous rejoint. Il arrive dans les secondes qui suivent.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis là, merci et bonjour.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je lui repasse la main.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous recevons les laboratoires Merck Serono pour BAVENCIO. Nous allons entendre le chef de projet et puis vous vous présenterez.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour vous rappeler l'historique d'évaluation de cette spécialité et le contexte de la réévaluation, la CT a évalué ce médicament pour la première fois en septembre 2018 dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients atteints de carcinome à cellule de Merkel métastatique de l'adulte, donc toutes lignes confondues, sur la base des résultats de l'étude de phase II non comparative JAVELIN Merkel 200.

Sur cette base, la CT a considéré que le SMR était insuffisant chez les patients naïfs (donc en première ligne de traitement), et chez les patients adultes précédemment traités par chimiothérapie, donc à partir de la deuxième ligne, la Commission a considéré que le SMR était important et l'ASMR était mineure (ASMR IV).

La commission a ajouté que le maintien de cet avis était conditionné à la soumission dans un délai maximum d'un an de données de comparaison de BAVENCIO à la prise en charge usuelle des

patients de deuxième ligne et plus et a précisé qu'elle procéderait à sa réévaluation sur la base de ces données.

Vous avez réévalué BAVENCIO chez les patients précédemment traités par chimiothérapie en février 2020. La présente audition se place dans le cadre de cette réévaluation. Pour vous rappeler les conclusions, vous avez considéré que les données disponibles, qui résidaient principalement sur l'actualisation des résultats de l'étude de JAVELIN Merkel 200, ne permettaient toujours pas de démontrer l'impact de BAVENCIO sur la qualité de vie et la mortalité des patients atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique en deuxième ligne, mais que cette spécialité restait susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert.

Vos conclusions étaient les suivantes : BAVENCIO en monothérapie conserve une place dans la stratégie thérapeutique après échec d'une chimiothérapie, notamment parce que la prise en charge n'a pas été modifiée depuis la précédente évaluation. Vous avez considéré que le SMR restait important dans l'indication, mais que BAVENCIO n'était pas susceptible d'avoir un ISP et n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu compte tenu de la demande de la Commission dans son avis initial de disposer de données de comparaison de BAVENCIO à la prise en charge usuelle de patients de deuxième ligne et plus (pour quantifier son apport), de l'absence de mise à disposition des données comparatives et des limites méthodologiques des données déposées, c'est-à-dire les données de suivi de l'étude JAVELIN et des données préliminaires issues de la base de données CARADERM.

Voilà.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Nous vous céder la parole. Si vous voulez bien vous présenter.

M^{me} DORÉ (Merck). - Bonjour, je suis Carole Doré. Bonjour, je représente le laboratoire Merck. Je dirige le département affaires publiques et accès au marché. Merci de nous accueillir virtuellement dans un contexte difficile, à la fin d'une longue journée pour vous. Je suis accompagnée d'Emmanuelle Préaud, en charge de l'accès au marché, et de Marie-Noëlle Solbes, responsable des affaires médicales. Nous avons deux experts, que je remercie d'être là, puisqu'elles sont à l'hôpital : le Docteur Astrid Blom au CHU Ambroise Paré de Boulogne et le Professeur Caroline Robert à l'IGR.

Slide 2, [REDACTED] a parfaitement résumé la situation. Dans le cadre de l'évaluation de notre produit pour son indication carcinome de Merkel métastatique en deuxième ligne, nous sollicitons, suite à la réévaluation de fin janvier, le maintien de l'ASMR IV.

Nous allons vous présenter tout de suite nos arguments. Pour ce faire, je passe la parole au Docteur Astrid Blom.

M^{me} le D^r BLOM, pour Merck. - Bonjour, j'étais venue à l'audition précédente. Je suis Astrid Blom. Je fais de la recherche sur carcinome de Merkel aux États-Unis. Je fais actuellement de la prise en charge clinique de ces patients. Je suis également responsable de l'axe carcinome de Merkel dans

le réseau CARADERM, réseau monté à la demande de l'INCa pour les cancers rares. Je ne vais pas y revenir, mais je serai disponible pour vos questions.

Le carcinome de Merkel est un cancer rare : à peu près 250 à 300 nouveaux cas en France. La mortalité est élevée avec à peine 50 % de survie à cinq ans. Pour la maladie métastatique, dans les stades 4, jusqu'à récemment, la majorité des patients décédaient sous neuf mois.

Pour rappeler les données (slide 3) pour l'étude JAVELIN, partie A, on a les patients ayant carcinome de Merkel métastatique stade 4, qui devait avoir été prétraités par au moins une ligne de chimiothérapie et qui recevaient l'avelumab, avec comme critère d'évaluation principal, la meilleure réponse globale, et comme critère secondaire, la survie globale, la survie sans progression, la durée de réponse et la tolérance.

La population incluse, c'est 88 patients, des patients âgés comme on s'y attend dans le Merkel (75 % de patients de plus de 65 ans), pas toujours en parfait état général (plus de 40 % étaient en ECOG 1). Surtout, plus de 40 % des patients avaient reçu au moins deux lignes de chimiothérapie, donc lourdement prétraités avant de recevoir l'avelumab.

Je passe à la diapositive 5 pour donner les résultats. À gauche, on voyait les premiers résultats, présentés la dernière fois, et à droite, la mise à jour récente avec un suivi de 36 mois au moins. On peut constater que l'efficacité ne se dément pas dans le temps. Nous avons exactement les mêmes chiffres en termes de réponse complète, 11 %, et également de 33 % de patients répondeurs avec le suivi médian de 40 mois.

Diapositive 6, on a le critère secondaire de survie globale avec un recul plus long. À nouveau, les résultats sont impressionnants avec 35 % des patients encore vivants 18 mois après le début du traitement et presque un tiers de patients vivants à trois ans du début de l'avelumab en deuxième ligne, donc une courbe qui est vraiment aplatie dans le temps. Même si les effectifs deviennent plus faibles, cet aspect est impressionnant.

Pour ce qui est de la durée de réponse (slide 7), la courbe est superposable à ce qui était montré la dernière fois. Elle démontre qu'avec plus de recul, la réponse se maintient. Sur les patients répondeurs, la majorité des patients restent en réponse avec une durée médiane de réponse (critère secondaire) qui dépasse 40 mois. Pour plus de la moitié des patients, la durée dépasse trois ans. Avec le recul supplémentaire que l'on a maintenant, ces données confirment l'efficacité remarquable de ce produit en deuxième ligne chez ces patients métastatiques.

Slide 8, je reviens sur l'étude à vraie vie. Nous avons fait un petit rappel des différents échanges avec la Commission de la Transparence et des documents remis et partagés avec vous, notamment, entre décembre 2018 et avril 2019, l'état des lieux de CARADERM. Cela permet de mettre en évidence que nous n'avions pas de possibilité de faire une comparaison indirecte avec la chimiothérapie. Nous n'avions quasiment aucun patient ayant reçu la chimiothérapie en première et deuxième ligne et n'avait reçu d'immunothérapie. Mais l'étude descriptive des patients ayant reçu BAVENCIO en première ligne vous a été envoyée il y a quelques semaines. J'y viens.

Sur la diapositive 9, vous voyez que pour les 51 patients que nous avons pu identifier sur la base CARADERM, les réponses sont encore plus impressionnantes que ce que nous avons vu dans l'étude JAVELIN. En vraie vie, sur cohorte d'une cinquantaine de malades, on a 27 % de réponses complètes et plus de 50 % de répondeurs (un taux de réponse objective à 57 %).

Si nous regardons la survie globale, c'est une plus petite cohorte et le suivi médian est beaucoup plus court, mais cela ne vient pas contredire les données de JAVELIN puisque, dans notre population de patients métastatiques français, il y avait 60 % de patients vivants à un an de traitement et plus de 55 % de patients vivants à 18 mois voire à deux ans, même si le chiffre des patients suivis s'effondre.

Vous voyez que les données CARADERM de vraie vie montrent que l'efficacité du BAVENCIO est impressionnante en termes de survie pour ces patients en deuxième ligne. Je rappelle que la chimiothérapie (en haut à droite), pour les deux principales publications de chimiothérapie en deuxième ligne, qui sont rétrospectives, il n'y avait aucun patient survivant à 12 mois. Vraiment, je pense qu'il n'y a pas d'hésitation. L'avelumab apporte un bénéfice très net pour cette population de patients métastatiques par rapport à la chimiothérapie. Les données CARADERM seront complétées et mises à jour. Vous savez que le registre est en cours. D'ici 2022, nous devrions avoir une amélioration du nombre de patients et données de suivi.

Je vous remercie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M^{me} le Pr ROBERT, pour Merck.- Je dirige le service de dermatologie à Gustave Roussy ainsi qu'une équipe à l'INSERM sur les mécanismes de résistance aux nouveaux traitements du cancer.

Je viens dire ce qu'a changé pour nous l'arrivée d'avelumab dans la prise en charge des patients avec Merkel. À l'IGR, nous sommes vraiment l'équipe qui reçoit le plus de ces patients. Nous avons souvent des patients adressés en recours, ayant déjà reçu au moins une ligne de chimiothérapie. Nous avons une quinzaine de nouveaux patients avec Merkel par an. La moitié sont métastatiques.

Nous avons entendu les résultats exposés par Astrid. Vous les avez entendus, mais nous les vivons et les patients aussi. Il y a eu une énorme différence. Quand on voyait un patient avec un Merkel métastatique arriver, avant qu'on puisse utiliser ces médicaments, c'était vraiment à se poser la question de faire la chimiothérapie. En France, c'est difficile. En Angleterre, on donne les traitements quand il y a une survie augmentée de façon certaine. Ici, la chimiothérapie, c'est difficile de ne pas donner. Les patients ne comprennent pas qu'on n'essaie pas de faire un traitement. Quand eux choisissent les soins palliatifs, c'était possible de le faire. Maintenant, c'est complètement différent. Le traitement a démontré son efficacité : 30 % de réponse ou même un peu plus, comme nous le voyons ; des réponses durables et une toxicité que nous connaissons bien, que nous savons manier. En plus, chez les personnes âgées, nous avons des arguments pour penser que les anti-PD1 ou anti-PDL1 sont plutôt mieux supportés chez les gens âgés.

C'est inenvisageable pour nous de prescrire autre chose en deuxième ligne pour ces patients. Nous avons un espoir de les mettre en rémission. On a des patients qui ont arrêté le traitement et qui sont sans lésion métastatique lisible. Cela a changé les choses du tout au tout. Nous ne pouvons pas dire que cela n'apporte rien par rapport à la chimiothérapie. Il est difficile de comparer. Ce n'est pas possible de faire un essai versus chimiothérapie. C'est impossible.

Ces résultats sont, au sens propre comme au figuré, incomparables. C'est important de pouvoir continuer d'utiliser, dans les mêmes conditions, ce médicament. Nous avons même maintenant le pouvoir l'utiliser en première ligne.

J'espère que vous pouvez vous représenter le progrès que cela représente pour nos patients et, pour nous, le soulagement que cela donne de pouvoir prescrire quelque chose dans lequel nous avons quand même un espoir.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M^{me} DORÉ (Merck).- Je conclus, si vous voulez bien (Carole Doré pour le laboratoire Merck, en passant à la slide 12) pour résumer la raison pour laquelle nous sollicitons le maintien de l'ASMR IV qui marque la différence de l'action de notre produit sur le standard of care. On s'appuie sur les données à long terme cliniques représentées, le témoignage de nos experts dans leur pratique, les tout premiers résultats issus de notre collecte de données en vie réelle pour laquelle nous nous sommes déjà engagés à aller plus loin et à vous fournir des données plus complètes dans les mois et années à venir. En nous appuyant sur l'ensemble de ces arguments, nous sollicitons le maintien de l'ASMR IV.

Je vous remercie. Je remercie nos experts. Nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci d'avoir rappelé vos résultats qui montrent l'intérêt de votre produit, avec des résultats concordants sur différentes études. Étant entendu que nous regrettons l'absence de comparaison au stade initial du développement du produit dans cette indication, nous n'avons pas non plus de comparaison indirecte satisfaisante, mais nous voyons les résultats obtenus.

Nous allons pouvoir discuter.

Patrick Dufour demande la parole. Patrick Niaudet aussi.

M. le P^r DUFOUR.- Merci pour la présentation claire. Dans l'étude, des patients ont déjà eu deux, trois ou plus de lignes de chimiothérapie. Les résultats en termes de réponse et de durée de réponse sont les mêmes indépendamment du nombre de lignes faites auparavant ou pas ?

M^{me} DORÉ (Merck).- L'étude clinique ou l'étude CARADERM ?

M. le P^r DUFOUR.- CARADERM.

M^{me} le D^r BLOM, pour Merck.- Je dois chercher cela. Je ne suis pas sûr d'avoir ce détail. Mais je peux trouver cela d'ici quelques minutes. Je vais reregarder.

M. le P^r DUFOUR.- Si la réponse est indépendante du nombre de lignes, sur le plan stratégie, c'est un peu différent.

Deuxième question, j'ai vu des réponses prolongées chez 30 % des patients. Donc 70 % vont évoluer. À ce moment-là, vous leur faites quoi actuellement ?

M^{me} le D^r BLOM, pour Merck.- Quand on est déjà en deuxième ligne, c'est compliqué. On a déjà eu de la chimiothérapie première ligne et de l'avelumab en deuxième ligne, nous sommes un peu démunis. Il y a des essais cliniques ouverts. Il y a le pembrolizumab en première ligne, il n'en est pas question. Il y a un autre essai avec un autre anti-PD1 ouvert dans certains centres en France. Je l'ai à Ambroise Paré. Après, nous serons sur des chimiothérapies plus inefficaces, mais comme le disait Caroline, parfois, nous n'avons pas le choix. Il faut proposer quelque chose s'ils sont en état de recevoir quelque chose. Il y a d'autres polychimiothérapies, mais il est assez rare de poursuivre au-delà de la deuxième ligne chez ces patients qui sont quand même très âgés.

M^{me} le P^r ROBERT, pour Merck.- Nous disons très clairement aux patients que la chimiothérapie ne va probablement pas donner de résultats, mais c'est très difficile. Les membres de la famille sont très demandeurs. C'est culturel dans certains pays. Tentons le tout pour le tout. On ne sait jamais, alors dans la communauté médicale, sans parler pour elle en son nom, je pense que nous sommes tous d'accord que de bons soins palliatifs seraient certainement moins toxiques et ne changeraient pas grand-chose à la durée de vie.

M^{me} le D^r BLOM, pour Merck.- Sur la première réponse en fonction du nombre de traitements, j'ai la courbe de la publication. On voit la tendance en sous-catégorie. En termes de réponse objective, nous avons plus de réponses chez les patients pour qui il n'y avait qu'une ligne avant la mise sous avelumab et les patients avec deux lignes ou plus ont beaucoup moins tendance à répondre.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Tu as les réponses.

M. le P^r NIAUDET.- J'ai entendu Caroline Robert à la fin de son intervention disant qu'elle avait hâte que cela puisse être utilisé en première ligne. Je n'étais pas membre de la Commission à l'époque, mais lors de la première évaluation en septembre 2018, il y avait eu un SMR insuffisant en première ligne. Y a-t-il des études en cours pour la première ligne et sur quels arguments cela pourrait être utile en première ligne quand nous voyons les résultats de la chimiothérapie en première ligne, qui sont assez catastrophiques ?

M^{me} DORÉ (Merck).- Tout à fait, lors de la première soumission, nous avons soumis quelque maigres données en première ligne, ce qui explique le choix de la Commission du SMR insuffisant. Nous sommes toujours en attente (mais nous les aurons en quelques semaines ou mois au maximum) de données de première ligne sur une centaine de patients. Nous n'avions soumis des données que sur une quinzaine de patients. Nous aurons les données finales sur l'ensemble des

patients concernés dans les semaines à venir. Sur cette base, nous construirons un dossier pour demander le remboursement.

M. le P^r NIAUDET.- Ces résultats que vous connaissez un peu sont encourageants ?

M^{me} DORÉ (Merck).- Oui, ils sont encourageants. Ils vont à peu près dans le même sens que ce que nous voyons en deuxième ligne, pas forcément dans les mêmes proportions. Je n'ai pas les résultats finaux. Nous parlons de peu de patients.

M. le P^r NIAUDET.- D'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous reviendrez.

M^{me} DORÉ (Merck).- Oui, parce que la demande des médecins est forte.

M. le P^r GUILLOT.- Bonjour à toutes. Je vais commencer par pousser mon coup de gueule, puisque je n'ai pas pu le faire lors de la première audition. Je pense que si nous avions eu, il y a trois ans, une étude comparative bien conduite première et deuxième ligne, nous n'en serions pas là. BAVENCIO aurait un ASMR III, un Intérêt de Santé publique et nous ne serions pas à la deuxième audition. Ce sont les patients qui sont pénalisés par des choix stratégiques du laboratoire qui sont totalement défaillants.

Quand j'ai dit cela, ce qui ne sert à rien, mais qui encourage et permet de dire les choses, je voudrais insister sur les données factuelles apportées par Astrid. Clairement, quand nous avons le maintien de la réponse et un tiers des patients en rémission toujours en vie à trois ans alors qu'ils avaient des durées de survie très nettement inférieures historiquement, nous avons répondu en grande partie à la demande de la Commission l'an dernier.

Quand nous voyons que sur CARADERM, le taux de réponse objective, que je considère comme un critère extrêmement mou, est encore plus important dans le CARADERM donc en vie réelle qu'il ne l'était dans une étude, les arguments sont assez forts.

Pour répondre à Patrick, sur la première ligne, une des parties de JAVELIN est toujours en cours. Merck apportera des données. J'espère qu'elles seront plus robustes que sur la deuxième ligne et plus, mais je crains que non. Il y a d'autres immunothérapies actuellement en première ligne dans le cadre d'essais cliniques. Cela permettra peut-être un jour d'avoir des éléments en première ligne.

Je rappelle que le NCCN, dont Jean-Pierre nous a cité ce matin les limites éventuelles dans les modalités de recommandation, considère que l'immunothérapie doit être la première ligne de traitement du carcinome de Merkel.

Voici mon coup de gueule et mes commentaires.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voudrais revenir diapositive 10. Vous avez montré des résultats manifestement très intéressants en termes de survie globale dans l'étude CARADERM en les

opposant à une survie globale en haut à droite montrant que tous les malades sont morts à un an.

En faisant de la bibliographie, j'ai trouvé que, dans une étude américaine sur 700 patients, nous avons quand même des chiffres de survie totalement différents avec une survie globale de 50 % à un an, et si nous voulons comparer à trois ans, il reste 20 % des patients en survie. Avez-vous une notion de cette étude ?

M^{me} le P^r ROBERT, pour Merck.- Des patients métastatiques de stade 4 et non pas 3 ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est l'étude dans *Annals of surgical oncology* (« AJCC staging system »).

M^{me} le P^r ROBERT, pour Merck.- Je regarde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est mentionné en page 6 de l'avis.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est probablement pas équivalent à ce que vous montrez sur votre diapositive, mais c'est totalement différent des courbes jaunes et bleue en haut et à droite dont vous faites état. C'est ma question.

M^{me} le P^r ROBERT, pour Merck.- Je voudrais regarder l'article en détail. Je ne veux pas dire de bêtise. Je ne m'en souviens pas précisément.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous voulez son chercher et vous passez aux questions suivantes.

M^{me} le P^r ROBERT, pour Merck.- Vous pouvez envoyer le PDF. Tous mes écrans sont occupés.

M^{me} DORÉ (Merck).- On vous l'envoie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mathilde vous pouvez envoyer l'avis ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, François Gueyffier disait que cette cohorte était peut-être la plus fournie pour avoir une idée de l'évolution spontanée de ces tumeurs. Il était indiqué une survie de 13,5 % à cinq ans pour des formes métastatiques. Nous attendons d'avoir votre vision d'expert. Ce n'était pas terrible, mais ce n'était pas 100 % de mortalité à un an. L'analyse de la courbe de survie suggérait que la survie à un an était de l'ordre de 50 %. C'est complètement sauvage, mais comme nous n'avons pas de comparaison directe, ce chiffre était différent des chiffres que vous présentez sur la publication.

L'avis, le laboratoire l'a, puisqu'il l'a commenté... le projet d'avis à ce stade.

M^{me} le P^r ROBERT, pour Merck.- 13 % de survie à cinq ans, ce n'est pas terrible.

M. LE PRÉSIDENT.- À cinq ans, 13,5 %.

M^{me} le D^r DEGOS.- On n'est pas à 0 % à un an.

M. LE PRÉSIDENT.- 50 % à un an et 13,5 % à cinq ans.

M. le Pr GUILLOT.- Ce ne sont pas tout à fait les mêmes populations. Il y a beaucoup de localement avancés qui ont peut-être eu de la radiothérapie complémentaire, etc.

M^{me} le Dr DEGOS.- Non, il y a trois catégories de patients : local, nodal et distal métastatique. Et le dernier est à 13,5 % à cinq ans.

M^{me} le Dr BLOM, pour Merck.- Oui, mais les métastatiques à distance ne sont pas forcément des patients qui auraient besoin d'un traitement systémique. Nous présentons des patients qui ont de la chimiothérapie. Les métastatiques à distance, cela peut être des adénopathies pelviennes traitées par radiothérapie seule. Ce n'est pas la même population que celle chez qui on fait de la chimiothérapie, à savoir des patients à un stade avancé avec des localisations multiples qui nécessitent un traitement systémique. Nous montrons les courbes des patients qui ont reçu de la chimiothérapie, donc des stades 4 plus graves que le stade 4 parapluie dans lequel nous mettons la métastatique ganglionnaire iliaque unique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est toute la difficulté en l'absence de comparaison indirecte formalisée. C'est toute la difficulté dans laquelle nous sommes. Quelle est réellement l'histoire naturelle ? Quelle évolution sous chimiothérapie en absence de comparaison directe ?

M^{me} le Dr BLOM, pour Merck.- Il faut partir de la population traitée par chimiothérapie et non pas de l'ensemble des stades 4. Ce n'est pas la même chose. Les stades 4, cela peut être une petite adénopathie pelvienne, ce ne sont pas les stades 4 traités par chimiothérapie, qui sont ceux de l'essai JAVELIN.

M. LE PRÉSIDENT.- Les comparaisons indirectes auraient pu résoudre le problème en grande partie.

M. le Pr NIAUDET.- Dans la publication, ils disent 65 % présentaient des « local disease ». Cela a l'air d'être des formes moins sévères.

M^{me} le Pr ROBERT, pour Merck.- Cela n'a rien à voir. Ce n'est pas la même population. C'est rétrospectif, hétérogène. On ne va nous pas dire que Merkel métastatique a un bon pronostic.

M. LE PRÉSIDENT.- On ne le dira pas.

M^{me} le Dr DEGOS.- Ce n'est pas du tout ce que l'on dit.

M. le Pr GUILLOT.- Franchement, il faut faire attention à ce type de comparaison. Dans la vie réelle, les gens ayant des Merkel métastatiques, traités par chimiothérapie ou par immunothérapie, en un an, ils sont morts. C'est clair. Il n'y a pas 13 % de survivants à un an.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Est-ce qu'il y a d'autres questions ?

(Réponse négative)

Désolé d'avoir posé cette question en fin d'exposé, mais c'était important pour nous. Vous avez mis les choses au point. Merci de ce que vous avez apporté comme renseignements. Nous allons délibérer entre nous.

M^{me} DORÉ (Merck).- Merci, nous vous laissons.

(Les représentants de Merck quittent la visioconférence.)

Tu nous dis quand nous pouvons parler.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ils étaient beaucoup, mais c'est bon. Vous pouvez y aller.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons que la dernière remarque était peut-être en dehors du problème de fond du fait des populations différentes, mais le reste de la discussion était intéressant et les questions aussi bien des Patrick et de Bernard étaient tout à fait pertinentes.

Voulez-vous ajouter quelque chose ?

M. le P^r GUILLOT.- C'est pour la cohérence de la Commission. Nous avons émis des demandes après le premier passage, des demandes raisonnables, et sur lesquelles, nous n'avons qu'une réponse très partielle. Je suis d'accord. Néanmoins, nous avons une prolongation de la durée de suivi qui montre que les résultats obtenus, les stabilisés à un an et demi et deux ans, continuent à se stabiliser à trois ans avec un nombre de patients qui reste conséquent (pas un ou deux). C'est fort.

Deuxièmement, on avait demandé (et j'ai déjà exprimé mon point de vue) à CARADERM de me donner des renseignements complémentaires et CARADERM n'a pas pu nous les donner pour des raisons d'immaturité du réseau, mais qui est en train de se faire. Néanmoins, les données en vie réelle que nous pouvons sortir de CARADERM en vie réelle montrent des résultats totalement convergents avec l'étude de cohorte prospective. C'est de la vie réelle. Quand je dis convergent, c'est pour ne pas dire qu'ils sont meilleurs, car c'est difficile de les comparer dans la mesure où ce n'est pas face à face. Mais ce n'est pas dégradé du tout ! Loin de là.

Je trouve que le SMR conditionnel donné en 2018 et l'ASMR IV donnée plus l'ISP étaient des choses tout à fait en phase avec l'avancée thérapeutique que représente ce type de produits dans la tumeur à cellules de Merkel qui, quand elle est métastatique, tue très vite.

Le point originel est ce que j'ai dit au laboratoire. Comme je l'ai dit, cela soulage, mais cela ne sert à rien. Mais je crois que les données que nous avons devraient nous permettre de confirmer l'ASMR donnée initialement à ce produit en deuxième ligne. Pour la première ligne, nous n'avons pas de données, il ne faut pas y toucher, mais garder le SMR important et l'ASMR IV donné initialement.

M. le P^r DUFOUR.- Ce dossier me rappelle une discussion que nous avons eue il y a une semaine sur un autre produit. Nous avons demandé une étude comparative que nous n'avons pas eue ce

qui a énervé beaucoup le Président avec un effectif qui était à peu près le même et nous avons conclu à un SMR faible et une ASMR V. Nous sommes dans un SMR important et une ASMR dégradée à un niveau V. Je pense par rapport à ce que nous avons dit sur d'autres produits avec des résultats voisins, c'est plus cohérent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord avec Patrick. Là, il y a quand même un certain nombre de loupes dans ce dossier. Les courbes de vie réelle sont très impressionnantes. L'ASMR V n'empêche pas la mise à disposition du médicament. Notre SMR conditionnel n'a pas été respecté. Il sera temps d'améliorer les choses quand les résultats seront démonstratifs.

M. le P^r GUILLOT.- Je ne peux laisser dire que les demandes faites au laboratoire n'ont pas été respectées.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si quand même.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons demandé d'actualiser les données de L'AVELIN. C'est le cas. Nous avons demandé de travailler avec CARADERM avec, concernant CARADERM, des carences qui ne sont pas le fait du laboratoire. Je ne suis pas tendre avec les laboratoires. S'il y a eu une insuffisance, c'est du fait du réseau CARADERM parce qu'il est en construction, et non pas du fait du laboratoire qui a mis les moyens nécessaires avec notamment des ARCs spécifiques pour retourner dans les dossiers sources et retrouver le maximum de données.

Le travail a été fait. Les résultats restent relativement décevants sur la qualité du travail, mais nous ne pouvons pas dire que le laboratoire n'a pas du tout répondu. Il a répondu partiellement, pas totalement, aux demandes faites.

Il y a eu beaucoup d'échanges entre les services et le laboratoire pour progressivement voir en fonction de la réalité et des données disponibles où nous pouvions aller, creuser ou pas. Le travail a été fait.

Après, les données ne sont pas extraordinaires, mais sur la poursuite des informations et le maintien des données obtenues avec un recul faible, le maintien des données avec un recul plus long, nous l'avons.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bernard, je me souviens de la première audition. Caroline Robert connaît parfaitement le réseau CARADERM. Elle s'était engagée en disant qu'elle y trouverait des réponses. Là, il y a quelque chose qui ne va pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a eu beaucoup d'échanges entre le laboratoire et le service. Je pense que le laboratoire a fait ce qu'il a pu. Néanmoins, j'étais aussi là à la première audition et, si ma mémoire ne fait pas défaut, vous aviez donné un ASMR IV précisément parce qu'à l'issue de l'audition, vous aviez cru possible qu'il y ait une comparaison directe via CARADERM et que l'ASMR IV serait réévalué à court terme et permettrait de confirmer le potentiel perçu dans ce médicament. Toujours est-il que vous aviez quand même donné cette ASMR partant du principe que cela apportait quelque chose de plus même sans avoir les données dans l'attente d'une

comparaison que vous considériez à l'époque facilement réalisable, puisque vous aviez demandé à l'évaluer sur un délai très court. La réalité est que la comparaison n'est pas faisable.

M. LE PRÉSIDENT.- On nous avait dit qu'elle serait faisable grâce CARADERM.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout à fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Là où nous étions naïfs, c'est que contrairement à ce que nous disions maintenant dans la doctrine, l'étude n'était pas engagée. Nous n'avions pas la preuve qu'elle serait réalisée. C'était une promesse et nous étions déçus par cela.

[REDACTED], pour la HAS.- Quelques petites remarques. Pour répondre à M. [REDACTED]. Je ne crois pas que la Commission ou le service avait demandé d'actualiser les données de l'étude JAVELIN. C'est le laboratoire qui l'avait fourni. Ce n'était pas prévu au protocole.

Le laboratoire, dans les observations écrites, a demandé que les conclusions sur les comparateurs cliniquement pertinents soient reprises par rapport à l'avis initial. En fait, dans l'avis initial, vous aviez conclu qu'il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent en deuxième ligne et plus, parce qu'après avoir utilisé de la chimiothérapie en première ligne, nous avons des contre-indications à la chimiothérapie. Vous aviez considéré qu'il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent.

Après avoir analysé les données de la base CARADERM, nous nous sommes rendu compte qu'il y avait à peu 20 % des patients qui avaient reçu de la chimiothérapie après avoir reçu BAVENCIO. Ils avaient également reçu de l'immunothérapie et de la radiothérapie. Vous aviez conclu qu'il n'y avait des comparateurs cliniquement pertinents à BAVENCIO à partir de la deuxième ligne et plus.

C'était un rappel sur la discussion sur l'ASMR.

Sur la présentation du laboratoire en slide 8, le laboratoire dit qu'il y a eu un courrier de la HAS qui reconnaît qu'une comparaison indirecte plus robuste que celle déjà publiée n'est pas réalisable. Il y a eu des échanges avec la HAS. Sur la base de ce que le laboratoire disait, notamment sur les données manquantes, il apparaissait que cette comparaison indirecte n'était pas réalisable, mais cela n'a pas été vérifié. Elle semblait faisable quand vous l'avez demandé.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour bien préciser l'avis favorable donné il y a plus d'un an, c'était vraiment noté qu'il était conditionné à la soumission de données de comparaison de BAVENCIO à la prise en charge usuelle des patients. La demande de réévaluation à un an ne devait se faire que sur les données de comparaison. Ce n'était pas ces données.

L'autre volet, c'est les données de patients traités par BAVENCIO suivi dans le cadre du registre CARADERM.

La réévaluation à un an était conditionnée à une comparaison indirecte. Sur ce plan, le laboratoire n'a pas pu répondre à la demande.

M. Le D^r BINARD.- Je suis favorable à maintenir l'ASMR V comme nous l'avons voté compte tenu des données et des insuffisances de données que nous avons, notamment comparatives. Nous devons aussi bien argumenter en disant que nous avons aussi perçu tout l'intérêt du médicament. Mais c'est conforme à notre doctrine et aux avis pris par rapport à d'autres traitements de maintenir l'ASMR V.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- J'adhère à l'avis.

M. le D^r PÉRON.- Sur la question de l'ASMR, il me semble qu'on nous demande d'évaluer le niveau de démonstration et du coup de conviction que l'on peut avoir après lecture des données. Après connaissance de la pathologie, malgré les insuffisances méthodologiques évidentes qui ont été largement décrites, il est difficile personnellement de ne pas être convaincu par la démonstration de l'intérêt, en plus avec une ampleur d'effet importante, du traitement. C'était pour partager mon interprétation de ces données.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, c'est important.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai une question à Bernard. Dans la stratégie thérapeutique, tu as parlé des possibilités avec l'immunothérapie. Quelles sont les tendances en ce moment ?

M. le P^r GUILLOT.- Il y a JAVELIN qui continue en première ligne. Il y a le pembrolizumab qui a un essai en première ligne avec des résultats en attente et l'essai dont a parlé Caroline Robert que je ne connais pas.

Pour revenir sur le problème des comparateurs et rebondir sur les questions toujours censées [REDACTED], c'est compliqué. Classiquement, quand un patient arrivait avec un Merkel, on faisait une première ligne de chimiothérapie qui était celle qui était considérée comme la moins toxique par rapport aux comorbidités. S'il y avait des comorbidités cardiaques, on en faisait plutôt une à base de sels de platine. Si c'était des toxicités rénales, on faisait plutôt des anthracyclines. Comme ils échouaient systématiquement au bout de peu de temps, on passait à l'autre chimiothérapie.

Aujourd'hui, quand un patient arrive, on fait une première ligne de chimiothérapie, selon le même raisonnement, on fait ensuite une immunothérapie. S'il échappe à l'immunothérapie, on fait une autre chimiothérapie que l'on n'avait pas choisie en première ligne ou de la radiothérapie palliative sur des lésions compressives ou des lésions défigurantes. En pratique, nous n'avons que trois ou quatre lignes si la radiothérapie est une ligne.

C'est pourquoi je suis d'accord avec [REDACTED] : après BAVENCIO en deuxième ligne, nous pouvons faire quelque chose. Nous pouvons faire un essai en deuxième ligne avec comme comparateur une chimiothérapie au choix de l'investigateur, qui serait celle qui n'a pas été faite en première ligne.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons peut-être passer au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme il va valoir voter sur la présence ou l'absence de comparateur, Bernard, tu considères qu'il y a des comparateurs cliniquement pertinents en deuxième ligne.

M. le P^r GUILLOT.- Oui, que ce soit en première ou en deuxième ligne, nous aurions pu faire un essai comparatif. Ils ne l'ont pas fait et ont pris leurs responsabilités. Je n'aime pas le discours de Caroline Robert disant qu'il faut absolument faire quelque chose, etc. Mais il est vrai qu'aujourd'hui, pour un patient en échec d'une première ligne de chimiothérapie, quand nous n'avions pas d'immunothérapie, nous ne faisons pas rien du tout. Nous ne faisons pas que des soins de support.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a des comparateurs.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu veux voter spécifiquement sur l'existence de comparateur ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, le laboratoire a présenté durant l'audition sa revendication sur l'ASMR : vous aviez mis V et il veut garder son IV. Néanmoins, les deux revendications qui nécessitent un vote de la commission. C'est l'existence ou pas de comparateur cliniquement pertinent. À ce stade, vous avez reconnu qu'il y en avait et le laboratoire considère qu'il n'y en a pas. Le deuxième point, c'est l'ISP. Vous avez considéré qu'il n'y en a pas et le laboratoire en revendique un.

Cela fait trois votes.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu proposes de voter en bloc pour ces trois choses : comparateur, oui ou non ; ISP, oui ou non ; et ASMR V ou IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Exactement. Je fais partir le message. Le quorum est à 17. Il y a trois votes à faire : existence ou absence de comparateur ; ISP ou pas ; ASMR IV ou V. Je vais faire la comptabilité des voix et vous écrire par mail les résultats.

Nous pouvons couper l'enregistrement pour débriefer de la journée.

(Il est procédé au vote par mail.)

Résultat des votes :

Comparateur : 15

Pas comparateur : 1

Abs : 1

ISP : 2

Pas ISP : 13

Abs : 2

ASMR IV : 6

ASMR V : 11

Abs : 0

Maintien de l'avis : Existence de comparateur, pas d'ISP et ASMR V

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