



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 avril 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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.- Pour ce dossier, M. Daubert ne peut pas participer à l'examen et au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup, [REDACTED] ou [REDACTED], vous pouvez partager votre écran.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Bonjour. Vous avez la slide.

Vous allez examiner la demande d'inscription sur la liste des médicaments à l'usage des collectivités de la spécialité KEYTRUDA 50 et 25 mg, association de pembrolizumab et axitinib du laboratoire MSD et BAVENCIO 20 mg/ml, association d'avélumab et axitinib du laboratoire Merck Serono dans le cadre d'une extension d'indication et dans une même indication, à savoir, en association à l'axitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

L'examen va commencer par la spécialité KEYTRUDA, pembrolizumab associé à l'axitinib, un anticorps monoclonal anti-PD1.

Le laboratoire sollicite une indication plus restreinte par rapport à l'AMM, dans un sous-type du carcinome rénal, cancer du rein à cellules claires comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

À ce jour, l'axitinib (INLYTA) n'a pas d'AMM en monothérapie en première ligne de traitement. Il est indiqué dans le cancer du rein avancé uniquement en deuxième ligne après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine. Pour rappel, la Commission a récemment évalué en juillet 2019 l'association OPDIVO, le nivolumab, et YERVOY, l'ipilimumab, dans cette indication de traitement du carcinome rénal en stade avancé en première ligne, mais uniquement chez les patients de pronostic intermédiaire et défavorable et dans le carcinome rénal à cellules claires comportant un contingent de cellules claires à un stade avancé.

Elle a octroyé à OPDIVO/YERVOY un SMR important et une ASMR III par rapport au sunitinib.

Pour les comparateurs, la slide est affichée. L'AMM de KEYTRUDA étant large, les comparateurs varient selon les niveaux risques : situation de bon, intermédiaire ou mauvais pronostic. En situation de bon pronostic, les comparateurs seraient SUTENT, VOTRIENT, AVASIN et PROLEUKIN. En situation intermédiaire, les comparateurs seraient OPDIVO/YERVOY, SUTENT et VOTRIENT. En situation de mauvais pronostic, ce serait TORISEL, OPDIVO/YERVOY, SUTENT et VOTRIENT.

Au total, selon les experts, SUTENT est un comparateur acceptable de KEYTRUDA, quel que soit le pronostic.

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de cette demande d'extension d'indication reposent principalement sur une étude de phase III, KEYNOTE 426, et une comparaison indirecte dont les limites méthodologiques ne permettent pas d'apporter de conclusion formelle. Cette étude de phase III, de supériorité, contrôlée randomisée, versus sunitinib en

ouvert multicentrique a inclus 861 patients. L'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association avec l'axitinib par rapport au sunitinib, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant et de survie globale.

L'étude n'a inclus que les patients atteints d'un carcinome rénal avec un contingent de cellules claires. Aucune donnée n'est disponible dans les autres sous-types histologiques. La survie sans progression et la survie globale étaient les critères de jugement principaux. Une séquence hiérarchique a inclus un des critères secondaires, le taux de réponse objective avec contrôle du risque alpha.

Les résultats principaux d'efficacité sont rapportés à la date de la première analyse intermédiaire (août 2018) après un suivi médian de 12,8 mois, considérée comme analyse principale. À cette date, il est rapporté pour la survie sans progression évaluée par le comité indépendant une médiane de survie sans progression de 15,1 mois dans le groupe pembrolizumab et axitinib et 11,1 mois dans le gros sunitinib, soit un gain absolu de quatre mois en faveur de l'association pembrolizumab et axitinib avec un petit p significatif et un hazard ratio de 0,69.

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La supériorité de l'association pembrolizumab + axitinib est démontrée par rapport au sunitinib avec hazard ratio de 0,53 et un petit p significatif.

Le taux de réponse objective est de 59,3 %, dont 5,8 % de réponse complète, dans le groupe pembrolizumab + axitinib versus 35,7 %, dont 1,9 % de réponse complète, dans le groupe sunitinib. Aucune conclusion ne pouvait être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu des faiblesses méthodologiques, et en termes de tolérance, les événements indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe pembrolizumab/axitinib que dans le groupe sunitinib, 40,3 % versus 31,3 %. L'incidence des arrêts d'un des traitements pour événement indésirable a été plus élevée dans le groupe pembrolizumab/axitinib, 30,5 % versus 13,9 %.

Les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe pembrolizumab/axitinib que dans le groupe sunitinib (74,8 % versus 70,6). En particulier, les événements indésirables hépatiques ont été retrouvés avec une incidence plus élevée qu'attendu en association par rapport aux monothérapies. Il n'est pas possible de conclure formellement à l'apport de chaque composant dans cette association. La courbe durée de suivi a conduit l'EMA à exiger les données à plus long terme dans le cadre d'une étude d'efficacité post-AMM pour connaître en particulier le bénéfice de l'association dans le sous-groupe de patients à risque favorable. Ces données sont attendues au premier trimestre 2021.

Le laboratoire revendique une ISP, un SMR important et une ASMR de niveau II par rapport au sunitinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé.

Aucun expert externe n'a été sollicité sur ce dossier. Comme l'a dit le Président, deux membres référents étaient sollicités : le Professeur Patrick Dufour et le Docteur Julien Péron. Il n'y a pas eu de contribution de représentants d'usagers ou d'association de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED].

M. le P^r DUFOUR.- Je ne vais pas reprendre la totalité de ce qui vient d'être dit, qui est très clair, mais les remarques, c'est déjà dans la répartition des patients. Contrairement à l'autre étude que nous avons déjà vue, nivolumab/ipilimumab, il y a un contingent de patients avec un pronostic favorable important. Dans l'étude, il est de 31,9 %. Dans l'étude nivolumab, c'était de 0 %. Ce n'est pas tout à fait les mêmes populations.

Concernant la toxicité, il y a une toxicité plus importante pour l'association par rapport au sunitinib, mais la différence n'est pas gigantesque. En termes de grade supérieur à 3, on a 75,8 % dans le groupe expérimental contre 70,6 dans le groupe sunitinib. Pour les événements indésirables de grade supérieur à 3 liés au traitement, c'est 62,9 versus 58,1. La différence n'est pas énorme. En revanche, il y a des toxicités spécifiques : plus de toxicité hépatique. C'est bien démontré : 24 % versus 13 %. Je parle toujours des grades supérieurs à 3. Hyperthyroïdie et protéinurie, c'est également le cas. Par contre, dans le bras comparateur (sunitinib), on a plus de toxicité hépatologie 20 % versus 2 %.

Il y a également tout ce qui concerne l'immunothérapie avec des troubles d'origine immunologique, les troubles thyroïdiens, les hépatites et les troubles cutanés.

De façon un peu globale, les points qui me posent problème, c'est que d'abord, dans cette étude, il y a une proportion élevée de pronostics favorables pour lesquels l'étude en sous-groupe avec les limites des études en sous-groupe montre que l'on ne retrouve pas le gain retrouvé dans l'ensemble de la population, mais c'est une étude en sous-groupe. Je pense que c'est de là que l'EMA a demandé une étude plus spécifique dans ce sous-groupe. Je rappelle que pour nivolumab et ipilimumab, les malades de bon pronostic ne sont pas retenus.

J'ai été surpris des résultats du groupe comparateur : 11 mois. Habituellement, c'est plus 8 mois, que ce soit dans l'étude princeps sunitinib versus interféron ou que ce soit dans l'étude nivolumab versus sunitinib.

Nous n'avons pas de données sur chaque traitement en première ligne pris séparément, que ce soit pour KEYTRUDA ou pour axitinib. Les patients qui ont été inclus ont un cancer du rein à cellules claires. Dans 12 %, il y a une composante sarcomatoïde, mais on n'a pas de données spécifiques sur les patients ayant cette composante. Nous n'avons aucune donnée sur les autres types histologiques.

Pour moi, nous avons un gain en termes de survie sans progression, qui est pertinent, un gain en qualité de vie globale qui est, lui, fortement pertinent avec un hazard ratio à 0,53, une toxicité certes plus importante mais manageable. Pour moi, c'est un produit qui est intéressant, dans la stratégie thérapeutique. Je serai partisan d'un SMR important et d'une ASMR III (le laboratoire demande II. Je trouve que c'est un peu superflu) en restreignant aux carcinomes à cellules claires et en demandant des études complémentaires pour ce qui concerne le bon pronostic où les choses ne sont pas très clairement démontrées.

M. LE PRÉSIDENT.- Concernant les différents pronostics ?

M. le P^r DUFOUR.- Surtout le bon pronostic qui ne sort pas clairement.

M. le D^r PÉRON.- C'est facile. Je suis complètement raccord avec ce qui a été dit. Je vais réinsister sur l'importance d'une analyse à plus long terme des groupes favorables. C'est à la fois ce groupe, dans lequel il y a le moins d'événements, donc le moins de puissance, donc la moindre capacité d'estimer l'effet en termes de survie globale ou survie sans progression, de façon logique, sur une analyse arrêtée à une analyse intermédiaire très précoce, presque trop même pour une analyse intermédiaire de la survie globale. De façon étonnante, les courbes de survie se sont séparées très précocement (étonnant pour un médicament d'immunothérapie). Donc, cette analyse intermédiaire se retrouve à être considérée comme analyse finale, ce qui est vraiment très précoce.

Comme le sous-groupe a un meilleur pronostic spontané, c'est chez qui nous sommes le plus attentif au surrisque de toxicité, qui est clair, qui n'est pas majeur, qui était attendu, mais qui existe. C'est dans ce sous-groupe pronostic favorable que la balance bénéfices/risque devra être scrutée à plus long terme avec le plus attention.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup. Ce second avis est concluant.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais demander à nos deux rapporteurs si, en ce qui concerne les groupes de bon pronostic, nous n'étions pas encore dans l'équipose ou s'il y avait déjà des arguments suffisants pour dire que l'apport est à la hauteur de ceux des groupes de mauvais pronostic et, partant, si on ne devrait pas mettre un ASMR différent pour le groupe de bon pronostic.

M. le D^r PÉRON.- J'ai tendance à penser que nous sommes encore dans l'équipose, néanmoins, c'est l'analyse principale de l'étude était la population globale. Il est difficile de faire la critique dans les sous-groupes. S'il est possible, dans ce sous-groupe favorable, de mettre quelque chose comme une ASMR conditionnelle, de conditionner le maintien de l'évaluation à une réévaluation future, je serais clairement rassuré. Nous voyons, globalement, une tendance au fait que l'effet bénéfique est plus important (c'est numérique, il n'y a pas eu de tests d'interaction) en termes de survie globale et de survie sans progression dans les sous-groupes de mauvais pronostic. L'effet est moins important dans le pronostic intermédiaire et numériquement encore moins important en termes de hazard ratio dans le groupe favorable.

Nous pouvons imaginer que la toxicité soit la même dans tous les groupes. Cela fait qu'il y a une forme d'équipose qui persiste dans le groupe favorable.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudra voir comment prendre le point.

M. le D^r DUFOUR.- Dans les études en sous-groupe, sur le favorable, cela ne sort pas beaucoup. Pour le groupe favorable, le hazard ratio est de 0,64, mais il va de 0,24 à 1,68, alors que, dans les intermédiaires ou défavorables, cela va de 0,37 à 0,74. Nous sommes dans le doute dans les favorables alors qu'il y a une toxicité un peu plus importante. Ce serait restreint aux intermédiaires et défavorable, cela ne me gênerait pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voulais rappeler les modalités de vote. Je le dirai après.

M. le P^r GUILLOT.- Pourquoi d'emblée l'association avec axitinib ? Pourquoi ne pas imaginer un bras axitinib seul ? Nous ne savons pas qui fait quoi dans l'étude par rapport au sunitinib. Quel est le rationnel de l'association ?

M. le D^r PÉRON.- Je suis d'accord. J'ai inscrit ce même commentaire dans mon rapport, sur le fait qu'en plus, l'axitinib est pensé comme étant un très bon inhibiteur de tyrosine kinase comparé au sunitinib et au sorafénib, mais il aurait loupé son développement en première ligne et n'a pas d'indication. S'il a été choisi, c'est parce qu'il était suspecté par les industriels (dans le dossier suivant, ce sera pareil) comme étant un inhibiteur de tyrosine kinase au moins aussi efficace et moins toxique.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela.

M. le P^r DUFOUR.- Le laboratoire a également insisté sur le fait que l'axitinib avait un effet antiangiogénique classique. Les tumeurs rénales sont hypervascularisées et cela pouvait augmenter l'efficacité des deux produits. Il est sûr que c'est restreint, comme explication.

M. le D^r PÉRON.- En plus, nous avons l'impression que l'axitinib a une part. Le fait que les courbes de survie globale et sans progression se séparent d'emblée, pour moi, c'est inattendu. Avec une TKI constante, je me serais attendu une séparation plus tardive des courbes de survie sans progression et de survie globale comme classiquement avec les immunothérapies. Mais ce n'est qu'une impression. Évidemment.

M. le P^r DUFOUR.- L'autre problème, c'est les résultats de la PFS pour le bras contrôle qui sont surprenants : 11 mois. Cela peut être dû aux bons pronostics, mais dans l'autre dossier que nous verrons tout à l'heure où il y a de bon pronostic, nous retombons sur le chiffre habituel de sept mois. Je n'ai pas d'explication franche à cette affaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Effectivement.

M. le P^r THIERRY.- Je me tiens à mon commentaire écrit : c'est vraiment de l'enfumage.

M. LE PRÉSIDENT.- Pourquoi tu dis cela ?

M. le P^r THIERRY.- Association, analyse intermédiaire, pas de qualité de vie évidemment, mais nous avons l'habitude. Tout y est.

M. LE PRÉSIDENT.- L'analyse intermédiaire est assez spectaculaire.

M. le D^r PÉRON.- Il y a quand même un bénéfice en survie globale. C'est un peu dur comme commentaire.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le D^r VANIER.- Le caractère de l'analyse intermédiaire ne me gêne pas. C'était vraisemblablement prévu et le résultat est significatif sur la survie globale.

Par contre, je suis d'accord sur le fait que nous devrions bien mettre en évidence que finalement, ce que nous sommes en train de juger, c'est l'association et non pas KEYTRUDA

seul. C'est vraiment l'association qui montre une différence par rapport à l'autre bras. En fait, ce n'est pas l'efficacité de KEYTRUDA que nous jugeons.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est sûr. Mais nous jugeons bien KEYTRUDA + axitinib. Le dossier est clair.

Ce qui retient mon attention, peut-être, un peu plus que cela, ce sont les patients de sévérité faible. Compte tenu des chiffres qu'a rappelés Patrick, soit il faut alerter soit il faut limiter. Cela me paraît important. Je recéderai la parole aux experts pour cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je reviens sur la discussion que vous aviez eue sur les bons pronostics. Comme cela a été dit par M. Péron, ils étaient inclus dans l'étude. La conclusion obtenue est en ITT. Elle inclut ces patients même s'il y a un doute. Vous pouvez manifester le fait que ce serait souhaitable d'obtenir les données à plus long terme, spécifiquement dans ce groupe pour être un peu rassuré sur ce qui se passe. Il est vrai qu'en termes d'exclusion de cette population, c'est compliqué vu que l'étude est conclusive dans l'ensemble de la population, néanmoins nous pouvons envisager de mentionner, dans la place dans la stratégie thérapeutique, les incertitudes qui existent à ce jour dans cette population.

Vous pouvez également demander à avoir les résultats de survie dans ce sous-groupe pour procéder, si besoin, à une réévaluation de cette population et également du bon pronostic, pour voir ce qui se passe.

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick le proposait.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec ce que dit Mathilde dans les bons pronostics, mais attirer l'attention que la décision de cette association dans les bons pronostics doit tenir compte qu'on a une toxicité plus importante en ITT avec un gain qui n'est pas évident. Il faut vraiment alerter.

M. LE PRÉSIDENT.- Si nous gardons l'essai tel quel, il faudra le préciser très clairement quand nous parlons de la stratégie.

M. Le D^r BINARD.- Je serais plutôt favorable à limiter le champ à ceux de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic plutôt qu'aux bons pronostics compte tenu des incertitudes. Je trouve qu'il n'y a pas d'objection à ne pas le faire. Cela permettra d'avoir des données pour éventuellement élargir.

M. le P^r GUILLOT.- Je ne suis pas trop d'accord. Je suis plus d'accord avec Mathilde. C'est difficile. L'étude globale est positive. Je suis sensible à ce que dit Julien Péron. À partir du moment où l'étude globale est positive, il est difficile de rechercher un sous-groupe derrière qui ce serait moins favorable. Par contre, il est important que, dans l'avis, nous soulignons ce degré d'incertitude sur les pronostics favorables. Mais saucissonner le SMR et l'ASMR là-dessus me paraît un peu bizarre et inhabituel.

M. Le D^r BINARD.- Nous l'avons déjà fait. Cela dépend ce qui tire les résultats positifs. C'est le problème de la toxicité dans des populations avec des pronostics plus favorables.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis plus de l'avis de Bernard. Cela s'est fait, mais c'est exceptionnel. Si nous prenons les précautions consistant à dire « attention à l'incertitude dans certains cas, degrés de gravité, nécessité d'un suivi, de revoir le dossier... »

M. le D^r PÉRON.- L'ESMO a sorti ses guidelines actualisées qui recommandent cette association en première ligne, sans tenir compte du sous-groupe pronostic IMDC.

M. le D^r VANIER.- Me concernant, exclure les bons pronostics, cela me paraît difficile à ce stade. L'analyse a été faite en ITT. Les analyses en sous-groupe n'ont pas été prévues dans la séquence hiérarchique. L'étude n'a pas été dimensionnée pour. L'absence de résultat, pour le moment, pour les pronostics favorables, n'est peut-être pas une preuve de l'absence de résultat. Cela me paraît trop compliqué, à ce stade, de se permettre de séparer, mais je pense effectivement qu'il faut bien alerter sur le fait qu'il y a vraisemblablement peut-être un effet hétérogène selon le pronostic et rappeler que, dans le bon pronostic, il y a déjà des alternatives à disposition.

La balance entre toxicité et effets potentiels est à juger. Voir si nous pouvons avoir des données complémentaires pour faire la lumière sur la problématique plus tard.

M. le P^r CLANET.- Même remarque qu'Antoine. Il a tout dit. Je suis d'accord avec le contenu de son intervention.

M^{me} le D^r DEGOS.- Même chose. Nous sommes en ITT. Je ne vois pas comment séparer les sous-groupes.

M^{me} SIMONIN.- Je souhaiterais prendre la parole. L'étude est faite comme cela. Il faut en tenir compte. Mais si nous avons enlevé les pronostics favorables, est-ce que nous serions à 11 mois ? Est-ce que cela ne fait pas monter la comparaison plus haute que ce que l'on a dans les autres études à huit mois en comparaison ? Aurions-nous obtenu les 15,8 mois de survie sans progression ? C'est une question.

M. le D^r PÉRON.- Il me paraît évident que cela joue, mais même en incluant ces 30 % de patients pronostic favorable, les 11 mois sont un peu étonnamment hauts. Cela peut être de la fluctuation normale, mais je suis sûr que si nous enlevions les pronostics favorables, cela abaisserait la médiane et la distribution des taux de survie sans progression. Dans le dossier suivant, il y en a un peu moins, mais pas beaucoup moins, pourtant la médiane de survie sans progression est plus basse.

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'ai pas d'autres demandes. Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Bernard a écrit de ne pas séparer les bons pronostics mais de mettre un warning sur l'incertitude et le problème de tolérance. Il dit qu'il y a une demande de complément d'information de l'EMA. Françoise disait qu'elle était d'accord. Je disais qu'il y avait bien une demande de l'EMA et que nous aurons des données de suivi.

M. le D^r BLONDON.- Que pensent nos experts du fait qu'il n'y a pas de différence entre les sous-groupes PDL1 et ceux qui ne l'expriment pas ?

M. le P^r DUFOUR.- Nous l'avons dans d'autres études dans ce domaine. Cela ne me surprend pas. Je ne suis pas sûr que ce soit le bon biomarqueur.

M. LE PRÉSIDENT.- François ?

M. le P^r GUEYFFIER.- L'analyse en sous-groupe n'est pas porteuse de message fort. A priori, il n'y a pas d'interaction. Je n'ai pas vu le petit p sur le graphique, mais il y a un intervalle de confiance plus large et une tendance un peu moins positive dans le sous-groupe à bon pronostic. Globalement, nous avons l'impression qu'il n'y a pas d'interaction. En tenir compte dans l'ASMR ne paraît pas justifié. Peut-être avec un warning pour la suite, mais sans plus.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le P^r DUFOUR.- Je pense qu'il faut faire vraiment le warning. Le problème de toxicité n'est pas le même.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons voir ces différents points. Je n'ai plus de demande de parole.

Nous jugeons le dossier KEYTRUDA + axitinib.

Deuxième point important, il va falloir préciser ce qu'on dit Mathilde, Bernard, Patrick et Julien sur la place dans la stratégie, sur le degré d'incertitude et la balance bénéfique/risque à préciser en cas de sévérité faible. Il y aura une rédaction particulière sur ce point. Ceci étant dit, nous pouvons passer au vote, si vous voulez bien.

Qui est pour un SMR suffisant ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Christian Henri va faire les votes un par un. Et préciser suite aux recommandations des experts que vous votez SMR suffisant ou insuffisant uniquement dans le carcinome à cellules claires.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 19 voix

Abstention : 1

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à la deuxième partie du vote.

M. MARFIN, pour la HAS.- Nous proposons de voter le niveau de SMR, le niveau d'ASMR et la présence ou non d'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vu le comparateur de l'étude est sunitinib, ce serait un ASMR par rapport au sunitinib.

Je réponds à Bernard. Est-ce que l'association ipilimumab/nivolumab a un ISP ? Non.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons commencer.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- À M. Blondon, on ne peut pas voter III comme OPDIVO parce qu'il n'a pas d'AMM. Ce serait plutôt III par rapport à sunitinib.

Résultat du vote :

SMR important : 19 voix

Abstention : 1

ASMR III : 19 voix

Abstention : 1

ISP : 20 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est SMR important uniquement dans le carcinome à cellules claires et une ASMR III par rapport au sunitinib que vous avez voté.

Nous allons ajouter les warnings dans la place dans la stratégie thérapeutique, avec ce que vous avez identifié sur le sous-groupe de pronostic favorable et faire la demande d'étude complémentaire, si vous souhaitez recevoir les études pour procéder si besoin à une réévaluation.

M. LE PRÉSIDENT.- Non seulement, il y a une incertitude, mais nous demandons des résultats complémentaires dans une étude de suivi.

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

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

2. KEYTRUDA – Adoption

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord, nous proposons d'adopter en séance le document de KEYTRUDA et de BAVENCIO. Nous avons eu le temps d'intégrer les remarques et sur BAVENCIO. Nous pouvons procéder à l'adoption du document écrit.

■ tu peux projeter l'adoption de KEYTRUDA intégrant les votes et BAVENCIO après.

■, pour la HAS.- J'ai projeté une proposition de projet d'avis.

Du coup, nous proposons pour le SMR de formuler les items du SMR dans l'adoption en séance.

Pour les SMR, les différents items, le premier classiquement, c'est : maladie grave qui engage le pronostic vital. C'est un traitement spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé. Le rapport efficacité/effet indésirable à court terme est important uniquement dans le carcinome rénal à cellules claires

ou comportant un contingent de cellules claires. Il existe des alternatives thérapeutiques. Il s'agit d'un traitement de première ligne.

Sur l'ISP, compte tenu de la gravité du cancer du rein à cellules claires au stade avancé, quel que soit le pronostic, compte tenu de l'incidence estimée entre 7300 et 10 400 patients en France, du besoin médical partiellement couvert, compte tenu de la réponse partielle à ce besoin médical avec un impact sur la morbi-mortalité à court terme avec néanmoins des incertitudes sur l'impact sur la mortalité en particulier dans le sous-groupe à pronostic favorable, un impact non démontré sur la qualité de vie faute de données à valeur démonstrative, et enfin compte tenu de l'impact de l'administration de KEYTRUDA injectée par voie injectable associé à l'axitinib (par voie orale) qui n'a pas été évalué l'organisation des soins de l'administration, cette association n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Au global, vous avez voté un SMR important uniquement pour le carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires en première ligne au stade avancé.

Voulez-vous réagir sur cette rédaction ?

M^{me} le D^r DEGOS. Je me demande si le « uniquement » ne doit pas être « uniquement le carcinome rénal à cellules claires », donc le mettre plus tard dans la phrase.

[REDACTED], pour la HAS. D'accord. Est-ce qu'il y a d'autres commentaires ?

(Réponse négative)

M. LE PRÉSIDENT. C'est la même phrase importante dans le traitement de première ligne au stade avancé, mais nous avions dit que nous demandions des renseignements complémentaires pour les autres stades, mais on donnait l'avis correspondant au recrutement global de tout l'essai.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. C'est le cas. C'est stade avancé tout pronostic.

M. LE PRÉSIDENT. C'est le terme utilisé ?

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

[REDACTED], pour la HAS. Au stade avancé, c'est pour faire référence au stade du cancer, soit localement avancé, soit métastatique. Après, c'est tout pronostic confondu. C'est SMR important dans l'indication dans l'AMM, mais restreinte au sous-type du carcinome rénal à cellules claires.

M. LE PRÉSIDENT. Patrick et Julien, vous êtes d'accord ?

M. le D^r PÉRON. Oui, pas de souci.

M. LE PRÉSIDENT. Merci [REDACTED]. Il faut voter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. Deux petites secondes sur l'ASMR, compte tenu de la démonstration de supériorité de l'association par rapport au sunitinib. On mentionne que

c'est un comparateur acceptable. Nous rappelons les résultats, le surcroît de toxicité de l'association avec une fréquence très élevée d'événements indésirables, l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative et les incertitudes notamment sur la contribution respective de chaque composant de l'association. Donc vous considérez que c'est une ASMR de niveau III par rapport à sunitinib dans l'association.

Nous voulions montrer la place dans la stratégie thérapeutique.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour la place dans la stratégie thérapeutique, nous rappelons l'indication AMM. C'est un traitement de première ligne au stade localement avancé ou métastatique, tous pronostics confondus. La supériorité est démontrée par rapport au comparateur acceptable, sunitinib, à court terme sur la survie sans progression et la survie globale dans la population ITT. Nous soulignons les incertitudes dans la sous-population ayant un pronostic favorable. Dans cette population, la Commission souligne qu'elle est dans l'attente de résultat à plus long terme. Il existe des incertitudes, notamment sur la survie globale et une toxicité non négligeable de l'association par rapport aux alternatives en monothérapie.

À ce sujet, l'EMA a demandé des données à plus long terme, que la Commission souhaiterait recevoir pour les analyser et juger de l'opportunité d'une réévaluation en fonction des données. Nous faisons un renvoi aux recommandations de la Commission avec les données.

Par rapport à l'alternative, qui est OPDIVO/YERVOY qui a une indication uniquement pour le pronostic intermédiaire ou défavorable, compte tenu du développement concomitant, la place de KEYTRUDA associé à l'axitinib n'est pas connue vis-à-vis d'OPDIVO/YERVOY puisqu'il n'y a pas pu y avoir de comparaison directe. La commission propose que le choix se fasse en fonction des profils de tolérance de ces associations et des préférences des patients.

Enfin, toujours en tenant compte du développement concomitant entre BAVENCIO et KEYTRUDA ayant la même indication AMM en association à l'axitinib, la Commission considère que le choix entre les deux immunothérapies devra prendre en considération le moindre au niveau de preuve de BAVENCIO sur la survie globale à ce jour et le profil de tolérance de ces associations. Ainsi la commission recommande d'utiliser en première intention KEYTRUDA associé à l'axitinib plutôt que BAVENCIO et quand c'est possible. Nous précisons la hiérarchisation qui a été discutée.

En recommandation, la demande de données : d'être destinataire des résultats à plus long terme pour avoir plus de données chez les patients à pronostic favorable, voir si les résultats dans le sous-groupe sont à la hauteur des attentes.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. Y a-t-il des remarques ?

M. le P^r DUFOUR.- J'ai été coupé à un moment, donc je n'ai pas pu tout voir. A-t-on précisé que les données concernaient les patients en bon état général ?

[REDACTED], pour la HAS.- Ce n'est pas précisé. Mais nous pouvons l'ajouter.

M. le P^r DUFOUR.- Les études sont des ECOG 0 ou 1 ou Karnofsky supérieur à 70 %.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous pouvons l'ajouter, plutôt dans la place dans la stratégie.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est dans les caractéristiques des patients de l'étude, mais nous pouvons le rappeler.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela vous irait si on le met dans la place dans la stratégie après avoir dit que c'est un traitement de première ligne. Nous précisons que la supériorité a été démontrée par rapport au sunitinib à court terme sur la survie sans progression et la survie globale dans la population ITT et chez les patients en bon état général.

M. le P^r DUFOUR.- Voilà ! Cela me paraît bien.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai deux remarques. [REDACTED] Je n'ai pas souvenir d'avoir fait cela dans d'autres documents. Nous sommes vraiment dans de la recommandation professionnelle. [REDACTED] C'est une donnée nouvelle qui ne paraît pas à sa place.

La deuxième chose est au niveau de la forme. Dans l'ASMR, on met toujours « compte tenu ». Très clairement, il y a des choses qui sont « compte tenu de la gravité », etc. Mais il faudrait contrebalancer avec des « malgré ». « Compte tenu de la gravité de la maladie et malgré l'absence de démonstration... » Je n'ai pas le texte sous les yeux, mais je trouve bizarre de mettre que « compte tenu de la démonstration sur la qualité de vie mauvaise, on donne un ASMR III ». Il faut contrebalancer. Cela arrive très souvent.

M. LE PRÉSIDENT.- Toujours, c'est le mode de rédaction.

M. le P^r GUILLOT.- En français, c'est choquant.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai, mais c'est l'habitude.

M. le P^r GUILLOT.- Compte tenu du surcroît de toxicité, on donne un ASMR III. C'est bizarre. Compte tenu la démonstration, malgré le surcroît de toxicité, malgré l'absence de donnée de qualité de vie, on donne un ASMR III.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, on peut mettre des tirets.

M. le P^r GUILLOT.- Comme vous venez de l'écrire, c'est parfait.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED]

M. le P^r GUILLOT.- Des recommandations de ce type me choquent. Ce n'est pas à nous de faire des recommandations professionnelles sur l'utilisation des différents produits évalués au remboursement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous l'avons déjà fait par le passé. Cela ne relève pas de la recommandation professionnelle, mais c'est pour prendre en compte vos discussions qui étaient très clairement qu'il faut privilégier le niveau de preuve. En l'occurrence, si nous privilégions le niveau de preuve, KEYTRUDA doit être prescrit de façon privilégiée au patient. Ce n'est pas de la recommandation professionnelle mais de la traduction dans la pratique.

Concrètement, un a un meilleur niveau de preuve que l'autre. C'est surtout pour prendre en compte vos échanges.

M. le P^r GUILLOT.- J'entends bien, mais je trouve que la phrase disant que « la Commission considère que le choix devra prendre le moindre niveau de preuve de BAVENCIO... », cela suffit. Ce n'est pas la peine de mettre en première intention. L'autre est aussi en première ligne et non pas en deuxième ligne. Je supprimerai la dernière phrase. Je m'arrêterai au « profil de tolérance de ces associations ».

M. LE PRÉSIDENT.- Le moyen terme, c'est de l'indiquer pour BAVENCIO et pas KEYTRUDA. KEYTRUDA est évalué, il est comme cela. [REDACTED] Quand un meilleur que l'autre, c'est rarement dit. On dit qu'un est moins bon que l'autre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, vous dites quand un est meilleur [REDACTED] KEYTRUDA a un niveau de preuve supérieur.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons examiné aujourd'hui les deux dossiers. Nous les avons examinés à un mois d'intervalle, nous n'aurions pas eu cette discussion. Ce n'est pas sûr.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La doctrine se serait appliquée de la même façon.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ne sommes pas amnésiques.

M. le P^r GUILLOT.- La Commission choisit. Si la dernière phrase plaît à toute la commission sauf à moi, il n'y a pas de problème. Nous gardons le libellé.

M. LE PRÉSIDENT.- Dire qu'il est meilleur, mais aller jusqu'à une recommandation, cela m'est égal.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Patrick ou Julien ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Qu'en pensent les cancérologues ?

M. le P^r DUFOUR.- Ce qui me gêne est que dedans, on oublie qu'il y a un autre traitement : nivolumab/ipilimumab. On dit que la première intention, c'est KEYTRUDA, pourquoi pas ? Mais c'est aussi nivolumab.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est en haut. OPDIVO et YERVOY sont uniquement chez les patients de pronostic intermédiaire ou défavorable. Là, c'est dans l'entière de l'AMM, quel que soit le pronostic.

M. le P^r DUFOUR.- C'est la même problématique. Il y a les intermédiaires et les défavorables. Dans ce sous-groupe, vous faites quoi ? On ne peut pas dire que KEYTRUDA soit en premier. On n'en sait rien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous écrivons que dans la population à pronostic intermédiaire ou défavorable, la place de KEYTRUDA et YERVOY ne peut pas être précisée. Vous proposez que le choix de traitement soit en fonction du profil de tolérance des médicaments et des préférences des patients. Le niveau de preuve est le même.

██████████, pour la HAS.- Pour tenir compte de ce que Patrick Dufour vient de dire, la proposition serait de dire que la Commission recommande d'utiliser en première intention soit KEYTRUDA en association avec axitinib ou OPDIVO ██████████.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une possibilité.

M. le P^r GUILLOT.- Cela introduit OPDIVO et YERVOY. Mais je ne suis pas favorable à cette phrase. Nous avons fait un SMR et une ASMR différents pour les deux produits qui parlent d'eux-mêmes. ██████████ Mettre qu'il faut même KEYTRUDA/axitinib ou OPDIVO/YERVOY plutôt que de BAVENCIO dès lors que c'est possible, je trouve que cela n'ajoute rien. Nous entrons dans une dynamique bizarre. Mais la Commission fait comme elle veut.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans le chat, nous voyons que Valérie et Patrick sont d'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous voyons des propositions de report d'adoption. Cela nous met en difficulté dans le timing, mais si vous avez besoin de temps à tête reposée, nous accédons à votre demande. Nous adopterons le 13 mai.

M. le P^r DUFOUR.- Si nous enlevons la dernière phrase, comme le propose Bernard.

M. le D^r PÉRON.- Nous ne perdons pas grand-chose à enlever. Le commentaire a été fait deux paragraphes plus haut.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord pour retirer la phrase disant que la Commission recommande d'utiliser en première intention, on l'enlève.

M. le D^r PÉRON.- Cela me va.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous gagnez un mois de délai !

M. le P^r DUFOUR.- Oui, c'est cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Serge a une question de méthodologie.

M. le D^r KOUZAN.- Si je comprends bien, on nous demande de voter sur un document de cinq ou six pages sur lequel nous discutons à bâtons rompus sur un phrasé important. Je pense qu'il faudrait se donner quelques jours et le faire à tête reposée. Je ne suis pas d'accord pour voter un document de cette importance simplement sur une projection de quelques lignes sur un écran d'ordinateur.

M. LE PRÉSIDENT.- En supprimant cette ligne comme le proposait Bernard, qui a l'accord pour les deux experts, cela fait gagner un mois pour le laboratoire. L'explication de notre évaluation est quand même claire donnée plus haut.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons une commission d'auditions dans pas longtemps et cela pourrait passer. Sinon, c'est pour l'été.

M. le D^r KOUZAN.- Si les deux experts sont d'accord, je « délèguerai » mon vote. Je voterai dans le sens de leur opinion.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Serge, vous pouvez vous abstenir si vous n'êtes pas à l'aise. Après, si tout le monde n'est pas à l'aise, nous reportons. Il n'y a pas de problème pour reporter l'adoption. Nous pensions que nous pouvions vous la soumettre, mais si ce n'est pas le cas... voilà !

M. LE PRÉSIDENT.- Je serais d'accord pour l'adopter avec la remarque de Patrick et Julien. La dernière phrase explicite, je ne sais pas si c'est nécessaire. Autant pour l'autre, c'est nécessaire de dire qu'il passe après KEYTRUDA. Là, cela me paraît un peu moins nécessaire. Je me range à l'avis de nos experts.

M^{me} le D^r DEGOS.- La phrase est déjà barrée.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous votons pour cela, si vous êtes d'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut voter l'adoption.

Nous avons formulé également la demande d'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est Henri qui s'occupe de faire voter.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Adoption : 16 voix

Abstention : 4

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