



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mai 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 – Observations écrites

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné et M. Daubert ne peuvent pas participer.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous passons aux observations de BAVENCIO. Les observations concernent BAVENCIO dans le cadre de la phase contradictoire de ce produit. Pour rappel, BAVENCIO est indiqué dans le traitement de première ligne du carcinome rénal à cellules claires au stade avancé. La Commission du 15 avril avait octroyé un SMR modéré et une ASMR V par rapport au sunitinib, sans ISP.

Les principales modifications portent sur des extraits du SMR, la place dans la stratégie et un point de discussion.

Le premier point concerne le SMR en page 31 de l'avis. Il est actuellement écrit dans l'avis que le rapport efficacité/effets indésirables à court terme de l'association BAVENCIO est moyen dans le carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Le laboratoire souhaite la suppression du terme « à court terme », sur le motif que lors de la deuxième analyse intermédiaire, la survie sans progression était toujours significative et en faveur de BAVENCIO avec une durée de suivi médiane de 15 à 16 mois.

Nous proposons le maintien de la rédaction sans changement, car les résultats concernant l'analyse principale étaient réalisés lors de la première analyse intermédiaire avec un court suivi médian inférieur à un an. C'était cette première analyse intermédiaire qui était considérée comme l'analyse finale. Nous vous proposons de maintenir la rédaction telle qu'elle est dans l'avis actuellement.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans la proposition, il est noté « court suivi médian, inférieur à un an ». Cela ne figurait pas avant.

[REDACTED], pour la HAS.- Si, nous voulons garder le terme « à court terme », contrairement à ce que veut le laboratoire, puisque l'analyse principale est à une durée de suivi médian inférieure à un an.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, je confonds ta réflexion et la proposition.

[REDACTED], pour la HAS.- Je passe à la suite ?

M. Le Dr BINARD.- J'ai un commentaire. Ne serait-il pas juste de garder « à court terme » et de mettre « inférieur à un an » ? La proposition alourdit la phrase sans apporter grand-chose de plus. Préciser que c'est inférieur à un an.

[REDACTED], pour la HAS.- La proposition est de laisser à court terme comme dans l'avis, mais nous pouvons mettre entre parenthèses « inférieur à un an ».

M. Le D^r BINARD.- Je lisais le tableau de la proposition. Je pensais que c'était la proposition et je pensais que cela alourdissait. « À court terme », c'est bien.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous maintenons la rédaction telle que dans l'avis.

Le deuxième point, c'est exactement la même remarque et le même motif avec les mêmes arguments. Cette fois dans la place dans la stratégie thérapeutique, pages 2, 3 et 30. Il est écrit que la supériorité a été établie à court terme vis-à-vis d'un comparateur acceptable sur la survie sans progression. Le laboratoire souhaiterait supprimer « à court terme ». Nous proposons de garder la rédaction avec le terme à court terme, donc pas de changement dans l'avis.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le D^r BLONDON.- « Court terme », c'est flou et soumis à interprétation. Ne pouvons-nous pas mettre « avec un suivi médian de... », être factuels ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous pouvons ajouter à court terme, entre parenthèses, « suivi médian inférieur à un an ».

M. le D^r BLONDON.- Ou le mettre sans mettre « court terme ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un élément important de l'appréciation. Le fait que ce soit court était un regret.

M. le D^r BLONDON.- J'entends, mais si y a un suivi médian de 10 mois, c'est court objectivement, non ?

M. LE PRÉSIDENT.- Généralement dans ces observations, nous ne précisons pas les temps. C'est comme vous voulez.

M. le D^r PÉRON.- Nous négligeons l'analyse intermédiaire 2 qui n'était pas l'analyse principale, puisque dans le protocole d'analyse, la première était devenue l'analyse principale. Néanmoins, elle est là.

Nous pouvons considérer que 15 mois est un court terme, c'est pourquoi cela ne me choque pas. Mais je ne suis pas en faveur de mettre le temps de suivi médian de l'analyse intermédiaire 1, car cela ferait sous-entendre que nous n'avons pas vu l'analyse intermédiaire 2, qui est là et qui est confirmatrice.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi je crois que cela complique de mettre le temps exact. Et il vaut mieux laisser « court terme ». Sinon, tu as raison, nous avons l'air de négliger certaines choses. De toute façon, c'est une analyse d'effet à court terme.

M. le D^r PÉRON.- Que ce soit 10 ou 15 mois...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous voulons davantage de temps.

██████████, pour la HAS.- Le troisième point concerne la place dans la stratégie thérapeutique. L'avis précise actuellement que la supériorité a été établie à court terme vis-à-vis d'un comparateur acceptable, le sunitinib, sur la survie sans progression chez des patients en bon état général, y compris chez les patients ayant une tumeur avec une expression PDL1 supérieure ou égale à 1 %, mais sans impact sur la survie globale à ce jour à la différence des autres immunothérapies.

Le laboratoire souhaite ajouter le terme « significatif » en écrivant « sans impact significatif sur la survie globale ». L'argumentaire, c'est que les résultats montrent une tendance en faveur de l'avelumab associé à l'axitinib sans atteindre la significativité statistique.

Nous vous proposons de garder la rédaction « sans impact sur la survie globale », puisque les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous le faisons d'habitude.

██████████, pour la HAS.- Dans le paragraphe discussion de l'avis, nous précisons que le bénéfice en termes de contrôle du biais de sélection (et donc « l'échangeabilité » des groupes) est potentiellement perdu. Le fabricant souhaite ajouter à la suite : « Bien que les caractéristiques des patients soient similaires dans les deux groupes de traitement et que les analyses de sensibilité aient montré des résultats pour la survie sans progression cohérents avec ceux de l'analyse principale. » C'est le paragraphe en gras.

Son argumentaire est que la distribution des statuts PDL1 est similaire entre les deux groupes, que les caractéristiques des patients sont similaires et qu'il y a eu des analyses de sensibilité.

Nous nous sommes rapprochées de M^{me} Sylvie Chevret, méthodologiste sollicitée sur ce dossier. Elle propose de garder la rédaction telle que dans l'avis, car la phrase ajoutée modère voire annule la formulation précédente de mise en garde sur les sources de biais introduites par le changement de population d'intérêt alors que celle-ci n'était pas préspecifiée et la randomisation non stratifiée.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons croire notre méthodologie et ne rien modifier. Elle avait fait un exposé remarquable. Avez-vous une remarque ?

M. le P^r GUILLOT.- Il ne faut rien changer dessus.

M. LE PRÉSIDENT.- Suivant ?

██████████, pour la HAS.- Pour BAVENCIO, c'est terminé, c'était les quatre points principaux de modification.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Nous pouvons accepter au vote. Acceptez-vous ces remarques concernant ces observations ?

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 17 voix.

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