



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 décembre 2021

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 – Audition

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Je vais faire entrer le laboratoire. Ils sont cinq.

(Les représentants de l’industriel rejoignent la séance.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il y a un numéro qui est affiché, mais je ne sais pas à qui il est. Il est peut-être à quelqu’un du laboratoire. La personne qui s’est connectée par téléphone peut-elle s’annoncer ? Sinon, je vais la déconnecter de la réunion.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de MSD. Est-ce que l’un de chez vous ?

Raphaële Lorieau-Thibault.- Non, je suis connectée avec mon ordinateur. C’est l’équipe US, qui s’est connectée non pas avec le son de l’ordinateur, mais avec le son d’un téléphone, puisqu’ils sont trois dans la même salle.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons avoir un temps commun sur KEYTRUDA, avec d’abord une présentation par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes pour nous faire la présentation que vous souhaitez. Enfin, nous nous donnerons au maximum dix minutes pour les questions-réponses. Merci.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Merci, Pierre. Le laboratoire MSD a sollicité une audition suite à l’avis de la commission de transparence du 27 octobre 2021 concernant la demande d’inscription de KEYTRUDA, pembrexumab, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans l’extension d’indication obtenue le 24 juin 2021, qui est l’indication suivante.

KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d’un cancer de l’œsophage ou d’un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne HER2 négatif, localement avancés, non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 10.

Pour rappel, la commission de transparence, dans son avis du 27 octobre 2021, a octroyé un SMR important dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d’un cancer de l’œsophage ou d’un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne HER2 négatif uniquement de type I, et un SMR insuffisant pour justifier la prise en charge chez les patients atteints d’un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne HER2 négatif de type II ou III.

Pour rappel, dans le périmètre de remboursement, l’ASMR rendue a été de niveau IV par rapport à la chimiothérapie seule, compte tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie à base de sels de platine

et de fluoropyrimidine par rapport à cette chimiothérapie seule chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal 10 en termes de :

- survie globale avec un gain médian absolu de 4,1 mois, un hazard ratio de 0,62 et un petit p statistiquement significatif,
- survie sans progression avec un gain médian absolu de 2 mois, un hazard ratio de 0,51 et un petit p également significatif ;

et malgré :

- les limites méthodologiques relevées dans la conduite de l'étude, avec notamment des modifications portant sur les critères de jugement et leur évaluation à la fin des inclusions et avant le gel de la base sur décision unilatérale du promoteur et l'absence de stratification à la randomisation sur le seuil d'expression PD-L1 ;
- un profil de tolérance de KEYTRUDA en association à la chimiothérapie acceptable par rapport à la chimiothérapie seule mais marqué par des événements indésirables particuliers liés à l'immunothérapie ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie.

Je laisse la parole au laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- C'est à vous.

Raphaële Lorieau-Thibault.- Bonjour. Merci beaucoup de nous recevoir aujourd'hui. Je suis Raphaële Lorieau-Thibault, Directeur prix et remboursement au sein de la filiale France de MSD. Je suis accompagnée aujourd'hui, pour cette présentation :

- du Docteur Sukrut Shah, Directeur recherche clinique oncologie, notamment en charge de l'étude KEYNOTE-590, pivot de l'extension d'indication objet de notre audition de ce jour, qui s'exprimera en anglais ;
- du Professeur Antoine Adenis, oncologue médical à l'Institut du cancer de Montpellier.

Sont aussi connectés, eu égard au contexte très particulier de cette audition, deux personnes clés de l'organisation de notre maison-mère, pour répondre à vos éventuelles questions complémentaires suite à cette présentation. Ces personnes s'exprimeront aussi en anglais. Bien sûr, vous pourrez poser vos questions en français ou en anglais et je me chargerai de faire la traduction la plus fidèle possible.

Comme vous venez de nous le rappeler, le projet d'avis fait état d'un SMR important pour notre spécialité KEYTRUDA en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastroœsophagienne uniquement de type Siewert I, HER2 négatif, localement avancés, non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 10, ce que nous ne contestons pas.

Dans ce périmètre de remboursement, vous l'avez rappelé, une ASMR IV a été octroyée, et ce, d'après ce que nous avons compris du projet d'avis et de la transcription de l'examen de

la séance du 13 octobre dernier, du fait de suspicions de fraude dans la conduite de l'étude, suspicions qui portent bien sûr atteinte à l'intégrité et la probité de notre laboratoire.

Cette étude pivot, l'étude KEYNOTE-590, comme d'ailleurs toutes les études menées par notre laboratoire, a été conduite dans le strict respect des bonnes pratiques cliniques et selon des standards éthiques les plus élevés. C'est pourquoi aujourd'hui, nous avons sollicité une audition pour vous apporter tous les éclairages et les informations permettant de lever vos doutes et réévaluer en conséquence l'ASMR de cette extension d'indication dans le seul périmètre du SMR important octroyé.

Dans cette perspective, nous allons donc revenir, dans cette audition, sur deux points. Tout d'abord, le Docteur Shah va revenir sur la conduite générale de l'étude, la justification et le calendrier des amendements apportés au protocole avant le gel de base. Puis le Professeur Adenis reviendra sur le bénéfice observé de KEYTRUDA dans le périmètre de remboursement accordé.

Je laisse la parole au Docteur Shah.

Sukrut Shah.- [Propos en anglais : 0:08:30/0:15 :00].

Antoine Adenis.- Bonjour à tous. Je m'appelle Antoine Adenis. Je suis oncologue médical, et en fait oncologue digestif depuis plus de trente ans. J'ai fait l'essentiel de ma carrière au centre Oscar Lambret de Lille, dans une région à forte incidence de cancers de l'œsophage, ce qui explique mon implication dans ce domaine. Vous voyez ici mes conflits d'intérêts.

Vous savez sans doute que le cancer de l'œsophage, et en particulier le cancer métastatique de l'œsophage, est une maladie associée à un pronostic particulièrement sombre. Dans la vraie vie et dans les études cliniques précédentes, les patients traités par chimiothérapie, et encore, ceux qui étaient en bon état général, avaient une médiane de survie de l'ordre de 9 mois, un peu plus pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes. Il faut bien reconnaître que depuis plus de quarante ans et l'arrivée du cisplatine à la fin des années 1970, aucun progrès, fût-il mineur, n'est apparu dans cette indication et cette prise en charge des patients.

C'est tout l'intérêt que l'on porte aux résultats de cette étude KEYNOTE-590 qui montre, je vais vous le rappeler, un bénéfice en faveur du traitement expérimental pembrolizumab + chimiothérapie, non seulement statistiquement significatif en faveur du traitement expérimental, mais également cliniquement bénéfique pour les patients.

Sur la partie gauche de la diapositive, vous avez le résultat des courbes de survie dans la population des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome, présentant une forte expression du ligand PD-L1, avec un score CPS supérieur ou égal à 10. Très clairement, il existe une réduction du risque de décès de 38 %, avec un hazard ratio à 0,62, en faveur du bras expérimental pembrolizumab + chimiothérapie par rapport à chimiothérapie. Ceci se matérialise également par une différence jamais vue au niveau des médianes, puisqu'il y a une différence, au niveau des médianes, de plus de 4 mois, de 4,5 mois de mémoire, en faveur du bras expérimental, avec une médiane de survie à 13,5 mois.

Pour information, la médiane de survie du bras contrôle, à 9 mois, est tout à fait conforme à ce que l'on observe dans les études précédentes ou dans la vraie vie, ce qui est extrêmement important à constater.

Le bénéfice pour les patients est également retrouvé au niveau du nombre de survivants à 2 ans, qui est doublé avec le traitement expérimental. Ainsi, nous avons 31 % de patients survivant à 24 mois, ce qui, de mémoire de clinicien, est du jamais vu. Tout ceci est également accompagné, sur la partie droite de la diapositive, d'un bénéfice de survie sans progression qui n'est pas négligeable et également d'un bénéfice de survie sans progression qui se poursuit au-delà de 18 mois. C'est-à-dire que certains patients n'ont toujours pas progressé à cette date. Tout ceci s'exerce dans un contexte de tolérance maîtrisée, puisque la tolérance du traitement expérimental n'est guère différente de celle du traitement standard.

Ainsi, en tant que clinicien, je ne puis que constater l'impact majeur que devrait avoir ce traitement expérimental pembrolizumab + chimiothérapie pour la prise en charge des patients porteurs d'un cancer de l'œsophage métastatique avec expression forte de PD-L1 et un score CPS supérieur ou égal à 10.

Raphaèle ?

Raphaële Lorieau-Thibault.- Merci beaucoup. En synthèse, comme cela vient de vous être présenté par le Docteur Shah, nous vous affirmons que l'intégrité des données de cette étude de phase 3 conduite en double aveugle a été constamment maintenue, et par ailleurs que les propositions de modification du protocole ont été discutées avec le comité consultatif d'experts scientifiques indépendant de notre laboratoire, et ont été soumises à l'avis de la FDA avant toute décision d'amendement.

Enfin, concernant la proportion de patients avec CPS supérieur ou égal à 10, elle était équilibrée entre les deux groupes de traitement. Les caractéristiques démographiques et cliniques à la randomisation dans la population à CPS supérieur ou égal à 10 dans les deux groupes de traitement étaient aussi équilibrées, tout ceci d'une manière similaire à ce qu'aurait permis une stratification sur ce critère, comme attendu, du fait de la grande taille de l'échantillon randomisé et de la part importante de l'expression PD-L1 avec un CPS supérieur ou égal à 10 dans ces tumeurs de l'œsophage.

Au total, nous avons donc bien une étude avec une méthodologie permettant de garantir une démonstration robuste de l'efficacité de l'association de KEYTRUDA à la chimiothérapie dans cette situation.

En termes d'efficacité, comme vient de vous le rappeler le Professeur Adenis, dans cette indication dépourvue d'innovation depuis plus de quarante ans, au pronostic très sombre, avec une médiane de survie autour de 9 mois, le gain médian en survie globale de 4,1 mois apporté par KEYTRUDA représente donc un bénéfice majeur pour les patients. Enfin, pour conclure, compte tenu de tous ces éléments, de notre point de vue, en nous appuyant sur la doctrine de la commission de la transparence, dans cette extension d'indication, KEYTRUDA en association à la chimiothérapie nous semble apporter une ASMR de niveau III.

Nous vous remercions pour votre attention.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. En préambule des questions, vous nous avez mentionné un procès d'intention, c'est vrai. Nous nous en excusons. Maintenant, il y a peut-être des questions. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- [Propos en anglais : 0:21:40/0:23 :00].

Pierre Cochat, Président.- Je fais juste un commentaire pour toi et les autres, Serge. Même si la politesse est au rendez-vous, je préfère que l'on s'exprime en français, principalement pour la sténotypie, si cela ne t'ennuie pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tu as 100 % raison. Je suis désolé. Je vais recommencer. Ce que je voulais dire, c'est que dans mon souvenir des discussions, il n'y a pas eu d'évocation de fraude. Il y a eu des évocations de questionnements sur le timing de certaines modifications. En dépit des explications qui ont été données cet après-midi, je ne comprends toujours pas pourquoi il n'y a pas eu de stratification sur le niveau de PD-L1, puisque c'est quand même un facteur de pronostic reconnu depuis les années où l'étude a été initiée. Je ne comprends toujours pas pourquoi la PFS a été évaluée par l'investigateur, d'autant que l'on nous dit « oui, mais dans les deux cas, cela n'a rien changé ». Ce que je disais, c'est que toutes les modifications qui diminuent la robustesse méthodologique nous posent question.

Raphaële Lorieau-Thibault.- L'équipe de recherche clinique veut-elle répondre sur le rationnel de n'avoir pas stratifié sur le PD-L1 ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, j'ai compris leur rationnel. Néanmoins, c'est un rationnel qui n'est pas robuste. On dit « comme il y en a beaucoup, cela va s'équilibrer », mais ce n'est pas de la bonne recherche clinique.

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il une réponse de la part de vos collaborateurs ?

Raphaële Lorieau-Thibault.- L'équipe de recherche clinique veut-elle répondre, peut-être sur l'amendement 9 puis sur la stratification sur le PD-L1 ?

Sukrut Shah.- [Propos en anglais : 0:25:27.2/0:29:30].

Pierre Cochat, Président.- Merci. Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais avant tout clarifier un point. Nous avons tout à fait reconnu que le KEYTRUDA représentait un progrès dans la prise en charge en première ligne des cancers de l'œsophage non opérables, et que cela a été valorisé par un SMR important et la reconnaissance d'une augmentation du service médical rendu, et ce sur la base de cette étude dont nous avons donc complètement accepté les résultats.

Toutefois, comme vous avez pu le voir dans la discussion, deux points nous ont posé problème. Le premier, qui vient d'être discuté longuement, est le problème de la non-stratification des patients sur l'expression de PD-L1 et certains amendements au protocole, mais nous n'allons pas y revenir.

Le deuxième point qui nous a interrogés était la quantité d'effet, car en effet, quand on regarde la population d'un sous-groupe d'intérêt que sont les épidermoïdes CPS positifs, il y a

effectivement une médiane de survie qui est augmentée de façon qui peut paraître importante, de 4 mois. En revanche, dans la population globale, cette augmentation médiane est plus modeste et c'est vrai que nous nous étions interrogés, dans cette pathologie, sur la valeur de la quantité d'effet de 2 mois additionnels. Je voulais demander à Monsieur Adenis de nous commenter ce point.

Raphaële Lorieau-Thibault.- Excusez-moi, juste avant que le Professeur Adenis commente ce point, l'AMM et le périmètre de remboursement sont bien chez les CPS supérieur ou égal à 10. Nous sommes donc bien sur les 4,1 mois dans le périmètre de notre indication et du remboursement.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Certes, mais c'est un sous-groupe a posteriori de l'étude.

Raphaële Lorieau-Thibault.- Non, ce n'est pas un sous-groupe a posteriori. Je peux peut-être revenir sur la slide du design. J'y reviens, parce que je pense que c'est un point très important. Je vais revenir sur les critères primaires principaux qui étaient dès le début du protocole. C'est la survie globale chez les patients avec CPS supérieur à 10. Ce critère était dès le début du protocole.

Il y avait la survie globale dans la population globale, la survie sans progression chez les patients avec CPS supérieur à 10, la survie sans progression dans la population globale. Les trois critères qui ont été ajoutés par l'amendement 9 sont les critères dans la population avec une histologie épidermoïde, donc toute population épidermoïde, ou épidermoïde avec CPS supérieur ou égal à 10. La conclusion de bénéfice, en termes de survie globale chez les patients avec CPS supérieur à 10, ce critère principal était présent dès le début du protocole, et donc pas du tout sur un sous-groupe a posteriori.

Antoine Adenis.- Merci de me donner la parole. Je n'aurais pas pu dire mieux. En fait, nous nous trouvons dans une situation correspondant à un marqueur théranostique. Forcément, quand on a un marqueur qui est prédictif, le score PD-L1 n'est pas absolument parfait, mais l'avoir comme objectif principal – et c'est tout le sel de cette étude d'avoir plusieurs objectifs principaux, qui à chaque fois consomment du risque alpha – permet de sélectionner cette population avec CPS supérieur à 10, quelle que soit l'histologie, comme étant la population susceptible de tirer le meilleur bénéfice qui soit de la combinaison thérapeutique. Si je peux me permettre, votre commentaire sur la quantité d'effet dans la population générale est légitime, mais pas adapté à cette étude parce que ce n'est pas une étude de sous-groupe. C'était un critère principal comme il y en a d'autres.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, merci.

Raphaële Lorieau-Thibault.- Est-ce que c'est clair ? Je pense que c'est un point majeur sur lequel lors de cette présentation nous n'avons probablement pas été clairs. N'hésitez pas si vous avez des questions complémentaires.

Pierre Cochat, Président.- Non, c'est clair. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non ? Je vous remercie pour toutes ces précisions et pour votre présentation. Merci à tous et bon après-midi. Merci.

Raphaële Lorieau-Thibault.- Merci beaucoup. Très bonne séance à vous. Au revoir.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je pense que le dernier commentaire était important. Je ne sais pas ce que tu en penses, Hugues. Tu as redemandé la parole.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais j'ai du mal à le comprendre. Je ne sais pas si Sylvie peut nous faire un commentaire. Moi, j'avais compris que ce sous-groupe avait été introduit par l'amendement tardif, ou alors je n'ai pas compris l'étude.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Autant que j'en ai compris, ce qu'ils ont ajouté dans l'amendement tardif, c'est le fait que c'était sous les formes épidermoïdes. Ils ont donc cumulé deux sous-groupes. Ce que je n'arrive pas à comprendre, c'est que si avant l'amendement il y avait déjà cette sous-population d'intérêt sur les PD-L1 supérieur ou égal 10 %, ce côté « c'est fréquent donc il n'y a pas besoin de stratifier » me semble fou. J'ai du mal à suivre.

La deuxième chose que je voulais dire, sur l'autre amendement, c'est que je persiste à penser que près de 30 % de discordance sur le critère de jugement principal me pose problème sur la pertinence même de ce que nous sommes en train de mesurer. Cliniquement, je n'arrive pas à comprendre comment l'on peut être aussi discordant et comment on peut donner la préférence au clinicien par rapport à un comité indépendant, ce que je trouve quand même contradictoire avec les règles de bonne pratique clinique.

Ces comités indépendants ont été mis en place justement pour pallier les subjectivités des évaluations des investigateurs, mais je suis prête à écouter vos commentaires là-dessus. 30 % de discordance, cela me semble énorme, en fait.

Pierre Cochat, Président.- Cela fait beaucoup. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, il y avait un contrôle du risque alpha sur l'overall survival, qui doit être moins soumis à un biais d'évaluation.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Tout à fait. Finalement, la discordance porte sur le critère de réponse radiologique, et cela intervient dans la PFS. Or, l'étude est significative sur l'overall survival donc finalement, 27 % cela me questionne aussi, c'est beaucoup de différence, mais à la limite c'est mineur.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Est-ce que je peux me permettre un second commentaire ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, bien sûr.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Les présentations faites en anglais à l'oral avec le support visuel en français, c'est compliqué. Je n'ai jamais vu cela.

Pierre Cochat, Président.- Ils ont fait la demande en amont. J'ai accepté cette demande. Cela leur permet d'avoir les experts qu'ils souhaitent eux, mais c'est vrai qu'il est important que

nous nous exprimions en français pour la sténotypie, le reste étant enregistré. Il faut limiter tout ce qui est transcription en non français.

Sarah Koné, pour la HAS.- Ce que dit Jean-Christophe, et moi aussi j'ai été surprise, c'est le fait qu'en effet, ils ont demandé l'autorisation de s'exprimer en anglais pour leurs experts, mais les slides étaient en français. C'est cela qu'il dit.

Pierre Cochat, Président.- Ah oui, d'accord.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- On essaie de traduire en même temps en se demandant si c'est bien la même chose.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je suis d'accord.

Pierre Cochat, Président.- C'est souvent l'inverse dans les congrès, Jean-Christophe. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Vas-y, Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais juste demander ceci à Hugues Blondon. Au fond, la quantité d'effet, c'est 4 mois de survie globale. Malheureusement, 4 mois dans une vie, ce n'est pas énorme.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais dans le cancer de l'œsophage c'est énorme.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je sais, mais bon. Bref, c'est un problème de philosophie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est une médiane, faites attention.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, absolument. Je trouve qu'il y a d'autres pathologies en cancer dans lesquelles il y a des survies de 15 mois et plus avec l'immunothérapie et ça est vraiment significatif.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il nous est arrivé de valoriser 4 mois, déjà. Je pense que cela dépend. Il faut relativiser par rapport à la maladie aussi. Nous l'avons déjà fait.

Sarah Koné, pour la HAS.- Dans des cancers de pronostic sombre où il y a peu d'alternatives, comme c'est le cas ici, puisqu'on n'a que de la chimiothérapie, vous en avez tenu compte dans le panel pour les niveaux d'ASMR.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Très bien.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est exactement cela, tout dépend du type de cancer.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je vais répondre à Jean-Christophe, puisqu'il m'a posé la question. Effectivement, l'un des points de la discussion, c'est la question que j'ai posée au Docteur Adenis, c'est de mesurer cette quantité d'effet.

Je vous rappelle que la discussion avait oscillé non pas vis-à-vis de l'ASMR II qui était demandée par le laboratoire, qui paraissait complètement déraisonnable et qui n'était justifiée par rien, mais entre l'ASMR IV et l'ASMR III. L'ASMR III peut s'entendre dans la mesure où c'est la première fois depuis bien longtemps qu'il y a un progrès en termes de survie démontré principalement dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage.

J'étais partagé entre les deux, et je pense que nous étions tous un peu partagés entre ces deux possibilités. C'est vrai que les problématiques méthodologiques avaient plutôt fait pencher vers l'ASMR IV, mais la balance reste à définir entre ces deux options. Je ne suis pas fermé à une ASMR III, car il y a un bénéfice indiscutable. Je l'avais aussi rappelé, contrairement à d'autres études dans les immunothérapies, là on voit des courbes qui se séparent précocement et qui restent franchement séparées. Il n'y a pas de croisement. Il y a un bénéfice dont la quantité est discutable, mais qui en revanche est indiscutable en termes de bénéfice en overall survival.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour toi, c'est quand même une différence significative jamais obtenue jusqu'à présent ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, on peut le dire. Mais, c'est plus compliqué de valoriser la quantité d'effet, mais oui, clairement.

Sarah Koné, pour la HAS.- Est-ce que je peux te poser une question ? Je voulais que tu nous rappelles quelle est la survie médiane de ces patients. Quand nous en avons discuté la première fois, j'avais noté 13 mois de médiane de survie, et là, l'expert du laboratoire a parlé de 9 mois.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le seul problème, c'est que dans ces pathologies, cela dépend beaucoup de la typologie des patients inclus, bien sûr. Là, elle est variable, en sachant qu'il y a des adénocarcinomes, des épidermoïdes, qui n'ont pas exactement tout à fait le même pronostic, que ce sont par ailleurs des patients sélectionnés pour des études et qui doivent donc être ECOG 0 ou 1, donc ils ont un meilleur pronostic que le pronostic spontané.

Ce que l'on peut dire c'est qu'en général, dans les études, la survie médiane est autour de 1 an. Là elle est un peu plus basse dans le groupe placebo, autour de 9 mois, mais cela dépend un peu de la population incluse. C'est autour de 1 an.

Lorsque je présentais le dossier, je rappelais aussi que récemment une étude chinoise a testé, en plus de la chimiothérapie standard, l'introduction précoce par rapport à l'introduction retardée des soins de support habituels, tout à fait courants, et qui avait montré là aussi, sans adjonction d'aucune thérapeutique pharmacologie, juste avec les soins de support, un bénéfice en survie médiane de l'ordre de 3 mois, ce qui met en perspective celui qui a été obtenu avec le pembrolizumab.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je parle sous le contrôle de Hugues. Là, le bénéfice est de 4 mois dans un domaine où il y a eu zéro progrès depuis très longtemps. Cela me rappelle la pneumologie, et par exemple le cancer à petites cellules, où il y avait eu l'association d'une

immunothérapie – durvalumab - avec la chimiothérapie, où le gain avait été de 2 mois et où nous avons mis une ASMR IV. Là, c'est 4 mois, et personnellement je pense que nous pouvons discuter l'ASMR III. En tout cas, je n'y serais pas insensible.

Pierre Cochat, Président.- Je suis de ton avis. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai une question, parce que je suis nouvelle dans la CT, et ils ont dit à la fin, je ne sais plus en quelle langue, que suivant notre doctrine, quand il y avait eu une modification significative de la survie globale, c'était une ASMR III. Y a-t-il une doctrine gravée dans le marbre ?

Pierre Cochat, Président.- Il faut quand même que tu lises très bien la doctrine pour t'en imprégner, par contre il y a une part d'interprétation, et chacun a fait la sienne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Mais elle existe, cette doctrine, alors.

Pierre Cochat, Président.- Bien sûr.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Donc ils le savent.

Pierre Cochat, Président.- Oui, elle est accessible à tout le monde.

Sophie Kelley, pour la HAS.- La doctrine de la CT est publiée sur le site.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il y a une doctrine de la CT, Sylvie, mais là c'est leur interprétation à eux. La doctrine explique le SMR, l'ASMR, ce sur quoi on s'appuie. On s'appuie sur la qualité de la démonstration, sur la quantité d'effet et la pertinence clinique au regard du besoin médical, et après, vous le cotez, c'est vous qui appréciez de I à V. Vous le gradez, c'est laissé à votre appréciation. Il n'est écrit nulle part que dès que l'on démontre quelque chose en survie globale, on a forcément une ASMR III.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord, parce qu'ils ont présenté la chose comme cela à la fin de leur présentation.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je viens de t'envoyer la doctrine, Sylvie.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si je peux me permettre, dans le document il est écrit « un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT pour des médicaments de nouveau mécanisme d'action qui ont démontré un niveau de preuve sur la mortalité ou la morbidité ». Le terme, c'est « peut être ».

Pierre Cochat, Président.- Là, on y est.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il faut quand même dire qu'en général, et même de façon presque essentielle, il n'y a jamais d'ASMR III s'il n'y a pas de survie globale, et que globalement on met plutôt une ASMR III quand il y a la survie globale. C'est quand même ce qui se fait en cancérologie, ou alors je n'ai pas compris tout ce qui a été fait dans les années précédentes, même si ce n'est pas écrit, bien entendu.

Pierre Cochat, Président.- J'ai compris la même chose. C'est un peu ce qu'a rappelé Claire aussi. Écoutez, je propose que nous votions. Est-ce que nous votons sur le maintien ou non, dans un premier temps ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous pouvons voter l'ASMR d'emblée. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, nous pouvons voter l'ASMR d'emblée. Pour mémoire, nous avons mis un SMR important et une ASMR IV. Nous ne voterions donc que l'ASMR. Je propose que nous restions sur un SMR important et que nous revotons l'ASMR.

Un chef de Projet, pour la HAS.- J'ai juste une question, Pierre. Voulez-vous voter le libellé de l'ASMR avant le vote sur l'ASMR, ou le faisons-nous après ? Suite aux observations écrites du laboratoire, il y avait des demandes de modifications.

Pierre Cochat, Président.- C'est mieux que tu nous en parles avant.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Parmi les observations écrites qui vous ont été transmises, le laboratoire souhaitait une modification du libellé d'ASMR. Vous avez ici la demande de modification. Il souhaitait en fait retirer les limites qui pointaient sur les modifications portant sur les critères de jugement et leur évaluation, sur la décision unilatérale du promoteur, et l'absence de stratification à la randomisation sur le seuil d'expression PD-L1. Le Bureau proposait de maintenir ce point, mais en pointant sur l'absence de stratification sur le seuil de PD-L1, et donc, à l'éclairage de ce qu'apportait le laboratoire, de retirer le problème des modifications portées sur les critères de jugement et leur évaluation au cours de l'étude.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela paraît raisonnable parce que c'était le « chiffon rouge ».

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Que deviendrait la phrase, alors ? Pouvez-vous nous la lire ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- C'est une proposition. Ce serait « et malgré les limites méthodologiques relevées dans la conduite de l'étude, avec notamment l'absence de stratification à la randomisation sur le seuil d'expression PD-L1 ».

Pierre Cochat, Président.- Cela me paraît bien.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ceci dit, ce n'est pas une interprétation. C'est une réalité qu'il y a eu une modification des critères de jugement en cours d'étude. C'est tout à fait réel.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, le fait de prendre un investigator based endpoint me choque aussi. En plus, ils disaient que c'était le seul essai où c'était comme cela. On peut s'en étonner et en faire mention. Je serais pour le maintien aussi du fait que l'on s'étonne de la modification d'une évaluation, de comité indépendant à investigateur subjectif.

Pierre Cochat, Président.- Je crois qu'on ne peut pas le dire comme cela, non.

Michel Clanet, Vice-Président.- N'oubliez pas que dans la sténotypie, il y a un certain nombre de termes qui ont été utilisés à propos de la méthodologie et que nous n'aurions pas dû utiliser. Il faut faire attention à cela.

Pierre Cochat, Président.- Ce que tu proposes, Serge, nous ne pouvons pas l'écrire comme cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne proposais pas que nous l'écrivions comme cela, mais je trouve quand même que de passer de comité indépendant à investigateur, cela diminue la robustesse d'une évaluation, en sachant que de toute façon cela impacte surtout la PFS, qui dans les immunothérapies est « moins importante », parce qu'elle s'effondre tout de suite dans les deux bras, mais tout de même.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais nous ne sommes pas obligés de critiquer la méthode. Nous parlons simplement de ce qui ne va pas à nos yeux, c'est-à-dire l'absence de stratification, et voilà.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous pourrions l'indiquer dans « résumé et discussion » puisqu'en général c'est là que nous discutons les résultats et que nous listons toutes les limites et les réserves que nous avons sur la méthodologie. Là, c'est dans l'ASMR et c'est vrai que c'est fort de le laisser dans l'ASMR. Après, nous laissons cela à votre appréciation, mais nous vous proposerions de le basculer dans la partie « résumé et discussion ».

Un chef de Projet, pour la HAS.- En maintenant la remarque sur le changement de CRI à investigateur, qui est une remarque qui peut s'entendre.

Pierre Cochat, Président.- Donc dans la partie « discussion ».

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est bien.

Pierre Cochat, Président.- Comme cela d'accord. Y avait-il un autre point ?

Un chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'était tout.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons pour acter la modification et sur l'ASMR ?

Pierre Cochat, Président.- La modification, nous pouvons demander si quelqu'un s'y oppose, là, maintenant. Est-ce que quelqu'un s'y oppose ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord. Nous allons donc voter l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Madame Barka ne peut pas voter compte tenu de son statut et du nombre de votants. Nous avons 7 voix pour le maintien d'une ASMR IV et 15 voix pour une ASMR de niveau III.

Pierre Cochat, Président.- Merci.