



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 février 2022

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. Examen inscription : KISPLYX 4 mg - 10 mg (TT cancer du rein uniquement à cellules claires) (lenvatinib (mésilate de) CT-19558 EISA SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe maintenant à KISPLYX avec Patrick comme expert externe. Pour ceux qui sont nouveaux, Patrick est un ancien membre de la CT dans la mandature précédente.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant les liens, Monsieur Peron et Madame Castaigne ne peuvent pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de leurs liens. Il va falloir qu'ils se déconnectent. On les rappellera ensuite.

Concernant Monsieur Dufour, notre expert extérieur, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le mettre en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Patrick. Merci de te joindre à nous. Tu connais la musique. On va commencer par l'analyse de KISPLYX avec la présentation de la chef de projet. Ensuite, on aura ton rapport, puis celui de Sylvie Chevret.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de KISPLYX, lenvatinib, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 26 novembre 2021 : KISPLYX est indiqué dans le traitement des adultes atteint d'un carcinome à cellule rénale avancée en association avec le pembrolizumab en traitement de première ligne.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre plus restreint que l'indication de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients adultes atteint d'un carcinome rénal à cellule claire ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entière de son AMM. KISPLYX est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase dans le traitement de première ligne au stade avancé du carcinome rénal. Il existe des alternatives thérapeutiques qui vous sont affichées ici, avec notamment les thérapies ciblées et l'immunothérapie.

Je vous ai présenté les associations qui ont déjà été examinées par la Commission de Transparence. Toutes les études de ces associations avaient été réalisées versus le sunitinib :

- En 2019, avait été examinée l'association OPDIVO / YERVOY, qui avait obtenu un SMR important et une ASMR III par rapport au sunitinib uniquement chez les patients avec un pronostic défavorable ou intermédiaire.
- En 2020, avait été examinée l'association BAVENCIO, axitinib, qui avait obtenu un SMR modéré et une ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique, en l'absence d'une démonstration d'amélioration sur la survie globale, mais uniquement sur la survie sans progression. Contrairement aux associations suivantes qui ont fait cette démonstration sur la survie globale et la survie en progression.

Je laisse la parole à Patrick.

M. le Pr DUFOUR.- Le dossier que l'on voit aujourd'hui, c'est l'association lenvatinib/pembrolizumab dans une indication qui est le cancer du rein localement avancé ou métastatique, en première ligne thérapeutique. Comme l'a dit la chef de projet, la demande est plus restreinte que celle de l'AMM puisqu'elle ne concernera que les cancers à cellules claires.

Quelques petits rappels. Le cancer rénal est un cancer assez peu fréquent. L'incidence en 2012 est de 14 000 cas. Je n'ai pas trouvé de chiffres plus récents en termes d'incidence. Il y a plusieurs formes histopathologiques, mais la plus présente est celle qui est proposée dans le cadre de l'étude, c'est-à-dire le carcinome à cellules claires. Les autres sont beaucoup plus rares. Il est plus fréquent chez l'homme et il survient à un âge d'environ 65. Et dans plus de 80 % des cas, ce sont des formes localisées. Il y a environ 15 % de cas avec des formes métastatiques ou localement avancées synchrones et au cours de l'évolution, 35 % auront une évolution métastatique métachrone. C'est un cancer qui a évolution lente, ce qui fait qu'on peut avoir une évolution métastatique très tardive. Quand je dis très tardive, cela peut venir quinze ou vingt ans plus tard après le diagnostic initial et le traitement initial.

La stratégie thérapeutique actuellement, c'est relativement simple :

- Dans les formes localisées ou s'il y a une localisation métastatique unique et résécable, c'est l'indication chirurgicale. La chirurgie, c'est une néphrectomie partielle ou totale selon la présentation, avec un curage ganglionnaire. C'est l'immense majorité des cas.
- Quand il y a une forme métastatique synchrone ou métachrone, mais non résécable, des traitements systémiques sont proposés et au cours du temps, cela a varié. Dans les années 80, c'était surtout l'association Interféron plus ou moins VLB, puis interféron interleukine avec une survie globale qui était d'environ un an, sachant qu'il y avait des non-survivants également compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie.
- Ensuite, sont arrivés les ITK avec essentiellement, pour ceux qui sont les plus utilisés, le sunitinib et le pazopanib permettant une augmentation très significative de la survie globale à deux ans de l'ordre de 24 à 36 mois.

Il y a des formes de pronostics pour lesquelles il y a une discussion avec un autre médicament qui est un inhibiteur de mTOR, le temsirolimus commercialisé sous le nom de TORISEL ou le bevacizumab en pratique actuellement. Avant l'arrivée de l'immunothérapie, ils étaient traités également avec les ITK et le sunitinib.

Depuis trois ans, est apparue l'immunothérapie qui est devenue le standard de première ligne avec différents types d'immunothérapie combinée : nivolumab/ipilumab ; pembrolizumab/axitinib et nivolumab-cabozantinib. Elle avait été mal évaluée parce qu'elle n'avait pas donné de gains en survie globale.

La chimiothérapie classique, avant que l'on ait ces cytokines, ne donnait quasiment rien

La radiothérapie, c'est une tumeur qui y est peu sensible, mais il faut être prudent parce qu'avec les nouvelles techniques de radiothérapie stéréotaxique, on arrive à donner des doses beaucoup plus élevées et à avoir une efficacité thérapeutique lorsque l'indication est bien

pesée, c'est-à-dire des petites tumeurs et à distance des vaisseaux. Même si on arrive à avoir une précision millimétrique avec la stéréotaxique, il faut quand même être prudent.

L'essai thérapeutique pivot qui sert à cette étude, c'est l'essai CLEAR publié par Motzer dans le New England en 2021, publication récente. C'est un essai randomisé à trois bras :

- lenvatinib/pembrolizumab ;
- pembrolizumab/everolimus ;
- le bras contrôle : Sunitinib

1969 patients étaient inclus, 355 par bras et deux de plus dans le bras lenvatinib/pembrolizumab où ils sont 357, mais cela ne change pas grand-chose à l'affaire.

Dans les critères d'inclusion, pas de chimiothérapie antérieure, donc on est bien en première ligne, cancer rénal à cellules claires ou avec composante de cellules claires, bon état général, c'est-à-dire un Karnofsky supérieur à 70 % et une maladie mesurable. Étaient exclus les patients avec des métastases cérébrales ou des pathologies cardiovasculaires.

La randomisation était d'un pour un. C'était stratifié. Deux stratifications selon l'origine géographique et surtout selon le groupe pronostic, puisque des groupes pronostics permettent de déterminer si l'évolution favorable, intermédiaire, défavorable. C'est basé sur plusieurs critères. Il y a le MSKCC et l'IDMC qui se regroupent. Ils se superposent, mais cela fait partie des facteurs pronostics internationalement reconnus.

Dans cette étude, nous n'avons discuté que des données qui concernent la demande du laboratoire, c'est-à-dire le bras A et le bras C, c'est-à-dire le bras expérimental, le lenvatinib/pembrolizumab versus le bras contrôle qui est le sunitinib. Les doses sont correctes et le critère de jugement principal était la DFS. Ces éléments ont été revus par un comité indépendant.

Il y avait également des critères de jugement secondaires hiérarchisés. La survie globale également revue par un comité de revue indépendant et le taux de réponse vu par les investigateurs. Les deux critères principaux qui sont la DFS et la survie globale, c'est un comité de revue indépendant. L'analyse est en ITT. C'est un essai bien construit.

Là-dessus, vous avez trois courbes, mais seuls deux sont intéressantes : la rouge qui concerne le bras expérimental et la noire qui est le bras contrôle. En ce qui concerne la DFS, une séparation des courbes arrive assez vite et se maintient au cours du temps, avec une DFS à 23,9 mois dans le bras expérimental versus 9,2 mois dans le bras contrôle, ce qui fait un hazard ratio à 0,39 hautement significatif, mais surtout très significatif sur le plan clinique. Un gain de 14,7 mois dans cette situation-là, c'est quelque chose que nous n'avons pas vu jusqu'à maintenant, du moins de cette ampleur-là. Les autres donnent également.

En ce qui concerne la survie, la survie médiane n'est pas atteinte, comme vous pouvez le voir sur le diagramme du dessous, quel que soit le groupe d'études. Le hazard ratio est de 0,66 avec un écart de 0,89 à 0,48, ce qui est significatif également, mais nous n'avons pas la médiane à ce stade de l'évolution. Le suivi, je crois que c'était 22 mois, si je ne me trompe pas.

La diapositive suivante, c'est la partie efficacité et la partie tolérance et toxicité, Des éléments indésirables de grade supérieur ou égal à trois, il y en a quand même : 82,4 versus 71,8 %. Si l'on focalise sur ce qui est relié au traitement, 77,8 versus 72,7 %. Ce n'est pas un traitement anodin. Ceci amène une réduction prolongée de la population de la posologie dans 69 % des cas dans le bras expérimental et 50 % des cas dans le bras contrôle. Un arrêt du traitement lié à un événement indésirable dans 37,2 % des cas dans le bras expérimental et 14 % dans le bras contrôle.

Parmi les effets secondaires les plus fréquents, effets secondaires supérieurs ou égaux à trois, ce sont les diarrhées, l'hypertension artérielle, perte pondérale, protéinurie et hyperamylasémie. Ce sont les principaux effets secondaires de ce type de traitement. La tolérance est moins bonne que celle du bras contrôle, c'est assez évident.

À noter cinq décès, quatre dans le bras expérimental, dont les étiologies sont une insuffisance rénale sévère, une hypertension artérielle maligne non contrôlée, un syndrome ni asthénique une hépatite auto-immune. Il y a un décès dans le bras contrôle, mais la cause n'est pas précisée.

En ce qui concerne les événements indésirables d'intérêt particulier, puisqu'on est en présence d'une immunothérapie de grade élevé : 14,8 % des patients ont eu des pneumopathies (0,5 % en fréquence) ; insuffisance surrénale, 1,1 %, les hypothyroïdies, 1,2 % ; hépatopathies auto-immunes, 1,3 %. Il y a des événements indésirables particuliers, mais peu fréquents, du moins ceux d'intensité supérieure à trois.

Sur la diapositive suivante, c'est un tableau qui reprend l'ensemble des données. J'ai mis ce tableau parce que la question qui va se poser est de savoir si le développement de cette association est concomitante ou pas par rapport aux autres. Vous avez l'ensemble des cinq immunothérapies. Celle dont nous parlons aujourd'hui, c'est l'envatinib/pembrolizumab versus sunitinib. Ce qu'on peut dire pour l'ensemble, c'est que dans tous les cas, le bras contrôle a été le sunitinib, ce qui est logique puisque c'était le traitement standard à l'époque, mais cela a changé. Les résultats observés dans les bras contrôles sont conformes à ceux que l'on obtenait avec le sunitinib. Toutes ces études ont été publiées dans le New England. On a un chevauchement des dates d'inclusion, début et fin d'inclusion, ainsi que par rapport aux publications. Pour moi, c'est un développement concomitant par rapport aux autres, très clairement.

En résumé, l'étude ne concerne que le carcinome rénal à cellules claires ou avec un composant à cellules claires, donc on ne peut pas donner d'avis sur les autres histologies. D'après moi, il faut restreindre à sept à ce sous-groupe. C'est une première ligne métastatique. Il y a un développement concomitant et une toxicité qui n'est pas négligeable, mais gérable. Il faut le remettre au même niveau que les autres qui ont ces résultats, c'est-à-dire un gain en survie en progression et un gain en survie globale. Pour moi, je serai favorable à un SMR important et une ASMR III comme les autres et pas d'ISP, ce qui avait été proposé également pour les autres.

Voilà mon avis dans les grandes lignes

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai juste regardé la méta-analyse en réseau qu'ils ont faite justement pour comparer l'association lenvatinib/pembrolizumab à toutes les associations proposées dans la littérature. Ils ont fait une étude de la littérature qui a sélectionné 34 essais, dont 24 seulement ont été inclus dans leur méta-analyse en réseau, avec des critères de PFS, de réponse et de survie.

Tout le réseau montre que les comparaisons proposées passent par le sunitinib puisque tous les autres essais ont utilisé le sunitinib comme contrôle. Il n'y a qu'un seul essai par comparaison dans le réseau. Vous ne pouvez pas utiliser une méta-analyse à effet aléatoire, mais uniquement à effet fixe, ce qui suppose qu'il n'y a pas d'hétérogénéité entre toutes ces populations, ce qui semble être mis en défaut. En termes de période d'inclusion, on a vu que la prise en charge de ces malades pouvait avoir évolué. Et là, les inclus s'étendent entre 2004 et 2019. Ils ont des risques potentiellement différents et des histologies différentes. Ce qui fait que le bénéfice de cette association, qui apparaît favorable par rapport aux autres, me semble d'un niveau de preuve relativement limité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Il y a une question de Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- Merci beaucoup pour ces excellents rapports. Qu'est-ce qu'une amylasémie ? Je vois bien ce que c'est biologiquement, mais cliniquement dans les effets indésirables ?

M. le P^r DUFOUR.- Dans le rapport, il n'y avait pas de traduction sur le plan clinique. Du moins, ce n'était pas écrit. Je pense que c'était une découverte biologique, mais je ne suis pas sûr de cela. Cela n'est pas bien explicité dans le rapport clinique détaillé.

M. le Pr LEGA.- C'est le marqueur associé aux parotidites.

M. le P^r DUFOUR.- C'est possible, mais je ne l'ai pas vu dans le CRC. Le CRC fait 4 000 pages, ce qui fait qu'on ne voit pas tout.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour Patrick. J'avais deux questions. La première, j'ai été frappé par les quatre décès dans le bras thérapeutique. Est-ce que dans les autres associations en immunothérapie, nous retrouvons le même type d'iatrogénie ? Est-ce que cela te pose des problèmes ou est-ce que c'est gérable ?

M. le P^r DUFOUR.- Les décès ne sont pas gérables par définition, mais il y avait des toxicités également dans les autres. Je n'ai pas les chiffres précis. On avait déjà vu des décès avec les autres immunothérapies. Là, il y en a quatre et un décès dans le bras contrôle, ce qui n'est pas habituel avec le sunitinib. Dans les décès, je ne sais pas comment cela a été contrôlé, il y a une hypertension artérielle. En principe, on anticipe ce genre de choses. Il y avait une insuffisance rénale sévère. Normalement, on arrive quand même à le gérer. Je ne sais pas comment cela s'est passé. Je suis un peu surpris. Les crises hypertensives, j'en ai déjà vu quand les antiangiogéniques ne sont pas bien surveillés. J'ai mis un patient avec un cancer du rein sous ITK, mais il était dans un autre service et ils ont continué à donner le médicament

indépendamment. On m'a appelé un jour parce qu'il avait 24 de tension. J'ai dit d'arrêter l'ITK et cela s'est un peu arrangé progressivement. Il y a peut-être un problème de suivi derrière. Quand vous regardez le nombre, ce sont 1 000 patients dans 180 centres et trois bras. Finalement, par centre, il y a deux ou trois malades. Il n'y a peut-être pas la pratique qu'il faut. C'est tout le problème de ces essais multicentriques. Si vous rejoignez par centre et par médecin à chacun des centres, ce n'est pas évident que la pratique soit très importante.

M. le D^r KOUZAN.- Cela va se rapprocher de « la vraie vie ».

M. le P^r DUFOUR.- Oui, cela va se rapprocher de la vraie vie, tout à fait, mais c'est le problème de la gestion. La diffusion d'immunothérapie – c'est une bonne chose puisque visiblement les essais le confirment, c'est quand même un progrès thérapeutique – risque d'amener certaines surprises quand on n'a pas l'habitude de manier ces produits parce que les toxicités sont franchement différentes de ce qu'on observe en chimiothérapie classique.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais une autre question. Il n'y a pas de différentiel d'efficacité en fonction de l'expression des PD-L1 dans ce carcinome.

M. le P^r DUFOUR.- Non. Il n'y a pas de différence non plus en fonction du risque. Entre favorable, intermédiaire ou défavorable, dans le Forest plot, c'est pareil.

Il y a quelque chose qui m'a un peu surpris dans l'étude, je n'ai pas d'explication, c'est qu'on a un gain en PFS assez important. 14,7 mois, ce n'est pas rien. Il ne se traduit pas par grand-chose en survie globale. Cela donne l'impression que lorsque les patients rechutent, l'évolution est assez rapide. Ceci dit, quand on regarde les traitements ultérieurs, en cas de rechute, les patients dans le bras sunitinib ont plus fréquemment un traitement de deuxième, voire de troisième ligne, et c'est beaucoup moins fréquent pour le bras expérimental, 44 % d'un côté, 22 % de cas dans l'autre. C'est un peu surprenant d'avoir un gain de 14 mois qui se traduit in fine par pas grand-chose en termes de survie globale. Quand on regarde les courbes, elles sont collées.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a peut-être une autre explication. J'ai regardé pendant que tu parlais. Dans les bras de survie globale, le nombre de patients au moment où ils rechutent, il y en a deux ou trois au maximum. C'est déterminé par une infime minorité de gens.

M. le P^r DUFOUR.- C'est aussi est un élément important. Je pense que la chef de projet l'a mis dans son tableau, mais le suivi n'est pas le même. Là, on a un suivi de 22 mois. Si on prend les essais les plus anciens, nivolumab/ipilimumab, on est à 55 mois. Dans le cabozantinib/nivolumab, on est à 23 mois. Pour l'axitinib, on est à 42 mois. Le suivi n'est pas le même, ce qui pourrait expliquer qu'on ait des différences, surtout en termes de survie. En DFS, c'est un peu différent puisque les DFS sont inférieurs à deux ans. Sinon, c'est simplement, comme tu le dis, le fait qu'on n'a pas assez de recul pour qu'apparaisse un différentiel de survie. C'est possible. Personnellement, je rejoins ce qu'a dit Sylvie Chevret. On n'a pas d'arguments pour positionner cette association par rapport aux autres. Au feeling, cela a l'air de marcher un peu mieux en DFS, mais c'est du feeling. On n'a pas d'arguments.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je n'ai pas entendu la différence qu'il pouvait y avoir sur le

taux de réponse. Cela me fait penser à un autre essai. Je trouve que parfois, il y a une discordance entre la PFS et la réponse, comme si les malades ne progressent pas, mais ils ne répondent pas plus. Ils sont stabilisés simplement par le traitement. C'était ma question. Est-ce qu'il y a une différence ? Comme c'était hiérarchisé et que la survie est significative, est-ce que la réponse était différente ?

M. le P^r DUFOUR.- Le taux de réponse était de 67 % dans le bras expérimental et 35 % dans le bras contrôle, avec un odd ratio de 3,84. Ce n'était pas revu par un comité indépendant. C'est une évaluation par les investigateurs.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une petite question. Sur le plan rénal, des patients ont une protéinurie, d'autres une insuffisance rénale. Est-ce que tu as trouvé davantage de données sur l'atteinte rénale dont on parle et sur d'éventuelles séquelles ? Je sais que c'est à la marge.

M. le P^r DUFOUR.- Ils font une néphrectomie. Classiquement, quand il y avait un mélanome métastatique, il fallait commencer par faire la néphrectomie avant de commencer. Cette affaire n'est plus d'actualité actuellement. Ils ont quand même une atteinte rénale par leur maladie, donc on peut comprendre par ce biais-là. Par contre, le devenir à long terme des effets secondaires, je ne les ai pas.

La chef de projet les a peut-être.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Non, je n'ai pas l'information.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'avais deux petites questions. En effet, il y a pas mal d'arrêts de traitements liés aux effets secondaires. Est-ce que les patients ont reçu des traitements de deuxième ligne ? Est-ce qu'ils ont été surveillés ou traités différemment ? Il y a quasiment un tiers d'arrêts de traitement pour des effets secondaires.

La deuxième question est une question de pratique. On a pas mal de combinaisons possibles. Comment les cliniciens choisiront la combinaison face à un patient qui arrive avec un nouveau diagnostic de cancer rénal à cellules claires avancé ? Je ne sais pas si les études ont montré des analyses en sous-groupe. En pratique, sur quoi sera basée la décision ?

M. le P^r DUFOUR.- Pour la première question, lorsqu'il y avait un arrêt ou une évolution, effectivement, des traitements étaient faits en deuxième ligne, soit une autre immunothérapie, soit un ITK. Et le fait de recourir à une deuxième ligne était beaucoup moins fréquent dans le bras expérimental, ce qui peut témoigner soit que cette toxicité n'est pas bien résolutive, soit que les patients ont une altération de l'état général. Je n'ai pas d'explication, mais je suis surpris que dans le bras expérimental, seuls 22 % des patients ont pu bénéficier d'un traitement après évolution, alors qu'il y en a 44 % dans le bras sunitinib. Ceux qui ont progressé dans le bras sunitinib avaient, pour l'essentiel, une immunothérapie. Effectivement, je suis un peu surpris par cela. Je n'ai pas d'explication très claire. Le choix est toujours compliqué. On a des résultats assez voisins. L'analyse en réseau ne démontre rien

pour l'instant. On peut juger sur cette DFS qui est plus importante que les autres. C'est peut-être un biais de recrutement ou autre chose.

Pour un cancer rénal, j'aurais plutôt tendance à favoriser cette association à cause de l'allongement de la DFS. En cancérologie, même si tu ne gagnes pas beaucoup en survie, si on gagne en DFS et en qualité de vie pour les patients, c'est important parce qu'ils sont ravis, à juste titre, sur le résultat de leur scanner. Le fait de retarder l'évolution, la reprise évolutive est un plus pour les patients dans leur vie quotidienne. Je suis impressionné par la DFS. Je ne sais pas si cela se confirmera dans la vraie vie, mais 14,7 mois, je trouve cela assez impressionnant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- L'efficacité n'est pas à discuter, mais concernant les effets indésirables, Sylvie, est-ce que dans la méta-analyse en réseau, on ne regardait que l'effet positif ou on regardait aussi l'effet négatif ? Cela permettra peut-être de choisir. Est-ce qu'on peut prédire ces effets indésirables ?

Une question pour Patrick. Il y avait une stratification sur le risque. Est-ce qu'il y a des populations pour lesquelles on peut prédire plus facilement les effets indésirables, parce que c'est quand même cela qui va poser problème ? Est-ce qu'on a des éléments là-dessus dans la méta-analyse, Sylvie ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils ont fait la même chose sur les événements de grade 3 + liés au traitement. En revanche, la conclusion n'est pas la même puisqu'ils n'arrivent pas à démontrer que leur association fait mieux que les autres. Il y a des médicaments qui ont l'air d'être un peu moins toxiques. Pour le coup, ils sont moins disert sur le bénéfice de leur association. Ils rapportent des odd ratio à 1,77 d'événements indésirables, alors que d'autres ont des odd ratio à 1,19 ou 1,41. La probabilité qu'il soit meilleur que le comparateur est de l'ordre de zéro pourcent. Ils sont tous délétères par rapport aux comparateurs. Cette association est toujours délétère par rapport aux autres traitements. Il n'y a pas une seule association où leur association montre qu'elle est moins toxique. Quel que soit le comparateur choisit, le lenvatinib/nembrolizumab augmente la survenue d'événements de grade 3 +.

M. le D^r TRINH-DUC.- Cela répond un peu à la question d'Étienne. Ce n'est peut-être pas celui qu'il faudrait choisir en première ligne.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas forcé.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui me gênait, c'était de dire que d'un côté, les résultats qui montrent en efficacité, on s'assoit dessus, et tout d'un coup, on sort ceux sur la tolérance pour mettre un warning. C'est une certaine forme d'incohérence. Si c'est vrai qu'en toxicité, on peut être plus inquiet du moindre signal, dans cette perspective, tu as raison.

M. le P^r DUFOUR.- Je ne suis pas sûr que la toxicité soit significativement différente de l'un à l'autre. De toute façon, il n'y a pas les études comparatives. Ce qui prime dans le choix, je pense que ce sera le cas pour les cliniciens, c'est cette efficacité. C'est un élément important. 14,7 mois de gain, c'est énorme. Dans les autres, on était plus autour de 9 mois dans les

meilleurs cas. Pour nivolumab/ipilimumab, c'est plus 3 mois. Pour axitinib/pembrolizumab, 4 mois et pour cabozantinib, 9 mois. On est quand même au-dessus. En termes de hazard ratio sur la survie, on a des chiffres similaires, entre 0,65 et 0,66. Il y en a un à 0,73. On ne peut pas faire de comparaison, cela a été très bien dit par Sylvie. Il n'y en a pas un qui tranche. Niveau ipilimumab, ce n'est pas cela qui va emporter la mise. C'est sur les trois autres combinaisons. Cela se passera probablement entre cabozantinib/ nivolumab versus cette association. Après, il y a les habitudes de prescription quand il n'y a pas quelque chose qui bouleverse tout. On va insister sur cette affaire-là. Ensuite, il faudra voir dans le suivi. Là, on n'est qu'à 22 mois. Les autres ont des suivis beaucoup plus importants. Quand il y a des mises à jour, cela aide de voir si tout cela se maintient. Et comme l'a dit Serge, avec un suivi beaucoup plus long, est-ce qu'il apparaît quelque chose plus net en termes de survie ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Toujours à propos de la méta-analyse, il n'y a pas de corrélation entre la réponse en termes de PFS et les effets indésirables non plus ? Cela pourrait ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je ne comprends pas la question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ta réserve, Sylvie, était justement de mettre en balance les effets indésirables. Est-ce que ces effets indésirables surviennent plus facilement chez les patients répondeurs que chez les non-répondeurs ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On ne sait pas. Il n'y a aucun moyen de le savoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sauf si cela a été étudié.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est une comparaison par comparaison puisqu'à chaque fois, il n'y a qu'un seul essai. Je vous rappelle que c'est la limite principale de ces méta-analyses qui passent par les résultats d'un seul essai à chaque fois. Il aurait fallu que l'on les regarde précisément, mais globalement, je ne peux pas répondre à cette question rapidement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a peut-être pas assez de patients pour établir ce genre de corrélation.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- En plus.

M. le D^r TRINH DUC.- Il n'y avait pas d'analyse de la qualité de vie parce que les (inaudible son matin 1 - 00 :38 :30) de la maladie à ce stade-là sont très symptomatiques.

M. le D^r DUFOUR.- Il y a eu une étude de qualité de vie, mais comme c'est une étude ouverte, on n'en tient pas compte. Il n'y avait pas de détérioration de la qualité de vie. Traditionnellement, quand c'est une étude ouverte, on n'en tient pas compte.

M. le P^r COCHAT, Président.- À priori, il n'y a pas d'autres questions. Patrick, merci beaucoup.

M. le P^r DUFOUR.- Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonne journée à toi.

M. le P^r DUFOUR.- Bon courage, au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas si vous avez des questions résiduelles ou si la chef de projet veut compléter certains éléments.

Une chef de projet, pour la HAS.- Tout a été dit. Je remets le slide avec les votes précédents et la proposition du bureau pour le lenvatinib.

M. le D^r TRINH-DUC.- Madame la chef de projet, je ne me rappelle plus très bien. L'AMM, c'est pour tous les cancers, alors que là, c'est que pour les cancers à cellules claires, c'est cela.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Il faudra faire un vote miroir.

M. le P^r COCHAT, Président.- La proposition du bureau, c'est un SMR important pour les cancers à cellules claires ou avec contingent de cellules claires en première ligne à un stade avancé, avec insuffisant en miroir pour les autres histologies et une ASMR III par rapport au sunitinib, comme les deux autres associations qui ont fait l'objet d'un développement concomitant. C'est la revendication du laboratoire et la proposition de Patrick.

Une chef de projet, pour la HAS.- Et pas d'ISP revendiqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas d'ISP revendiqué. Les autres avaient un ISP ou pas ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut partir là-dessus.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote d'abord dans le périmètre restreint mentionné par Pierre, SMR, ASMR, puis le vote miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Compte tenu du nombre de présents et de leurs statuts, Mesdames Locher et Barka ne prennent pas part au vote.

- Dans le périmètre restreint, nous avons 21 voix pour un SMR important, une abstention.
 - Concernant l'ASMR, nous avons 21 voix pour une ASMR III versus sunitinib et une abstention.
- Concernant le SMR miroir, nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant et une abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

Une chef de projet, pour la HAS.- Est-ce que vous souhaitez l'adopter sur table ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, on peut l'adopter sur table si vous êtes d'accord. Cela me va.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, merci.