



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 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. OPDIVO – Examen – Post-AMM — Première demande

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à OPDIVO.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur le dossier OPDIVO. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer notre expert en situation de conflit d'intérêts.

(Patrick Dufour rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Patrick. Bienvenue. Nous allons évaluer le dossier OPDIVO dans le cancer urothélial.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous voyons une demande d'accès précoce post-AMM pour la spécialité OPDIVO, nivolumab, qui a obtenu une AMM le 14 avril 2022 dans le cancer urothélial avec l'indication de monothérapie dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence après exérèse complète et dont les cellules tumorales expriment PDL-1 à un seuil supérieur ou égal à 1 %.

Ce qui est écrit ici est l'AMM. L'AMM est plus large que le libellé de la demande d'accès précoce, qui se limite chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou bien n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante et non éligibles ou ayant refusé la chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine.

Comme vous le voyez, l'indication d'accès précoce est plus restreinte que celle de l'AMM. Elle est un copié-collé des critères d'inclusion de l'étude versée à ce dossier. Ce dossier s'appuie sur une phase 3 randomisée en double aveugle versus placebo. C'est l'étude CheckMate 274 avec deux co-critères de jugement principaux : la survie sans maladie dans la population globale de l'étude et la survie sans maladie dans le sous-groupe du PDL-1 supérieur ou égal à 1 %, qui est concerné par la demande de l'accès précoce.

Je fais juste une précision. Le cancer urothélial concerne le bassinet, l'atteinte de l'uretère ou la vessie, en sachant que la vessie concerne environ 90 % des cas.

La deuxième précision que je voulais vous apporter porte sur le haut risque, qui est défini dans le protocole et habituellement par la taille de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire.

Nous avons fait appel au Professeur Patrick Dufour qui a expertisé ce dossier et à qui je passe la parole.

Patrick Dufour.- Merci. Ici, c'est la même chose que ce que le chef de projet a dit, nous allons passer. Ici, ce sont des généralités, le chef de projet les a également envisagées. Les cancers urothéliaux concernent effectivement le cancer de la vessie, de l'uretère et du bassinet, en sachant que les plus fréquents sont les cancers de la vessie.

Ce sont des cancers souvent diagnostiqués à un stade précoce, puisqu'ils sont symptomatiques, avec une hématurie très fréquente. La stratégie thérapeutique repose sur

la chirurgie précédée parfois, quand la tumeur est importante et pour avoir un geste moins lourd, d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine. Il y a deux protocoles qui font les standards. Il y a ce que l'on appelle le MVAC, avec un MVAC standard et un MVAC intensifié, c'est-à-dire avec des doses plus rapprochées et plus fortes, ou bien GEMZAR-cisplatine. Le MVAC donne de meilleurs résultats que GEMZAR-cisplatine dans des études randomisées.

Une fois que cette chimiothérapie néoadjuvante est faite et que le patient a été opéré, on sait que lorsqu'il y a un envahissement au niveau du muscle ou ganglionnaire, il y a un risque de récurrence d'environ 50 %. Se discute donc l'indication d'un traitement néoadjuvant.

Pour nous situer, dans le cadre de la demande du laboratoire, ce sont des patients qui ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou qui n'en ont pas reçu mais qui ne peuvent pas recevoir de sels de platine. Actuellement, il n'y a pas de traitement adjuvant qui fasse l'objet d'un consensus au niveau des différentes sociétés savantes.

La demande repose sur une étude importante qui est l'étude CheckMate 274, qui a été publiée dans le New England en juin 2022. C'est une comparaison en double aveugle qui compare un traitement adjuvant chez ces patients à risque par nivolumab ou un placebo. Le placebo est recevable dans la mesure où actuellement, dans ces situations qui correspondent à la demande du laboratoire, il n'y a pas de traitement qui fasse l'objet d'un consensus. Il y avait un nombre de patients important, 709 patients, la randomisation est classique, et le traitement était administré toutes les deux semaines pour une durée d'un an.

On est en situation adjuvante. Les critères de haut risque ont été décrits par le chef de projet auparavant. Il y avait une stratification dans l'étude selon le taux d'expression de PDL-1, c'est-à-dire supérieur ou égal à 1 % versus inférieur à 1 %, selon l'existence d'un envahissement ganglionnaire ou pas, et l'administration ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante contenant du cisplatine.

Les critères ont été également présentés par le chef de projet auparavant. C'est la survie sans progression dans la population totale et la survie sans progression dans la population correspondant à la demande du laboratoire, c'est-à-dire PDL-1 supérieur ou égal à 1 %.

Il y avait des critères de jugement secondaires, comme d'habitude, qui sont la survie sans récurrence à distance, la survie globale, la survie à partir de la récurrence, des éléments en ce qui concerne la tolérance et des éléments en ce qui concerne la qualité de vie avec des questionnaires qui sont validés sur le plan international.

On passe tout de suite aux résultats en ce qui concerne la survie sans progression, puisque c'est le critère de jugement principal. Dans la population totale, on note une réduction du risque de récurrence, avec un hazard ratio à 0,70. Vous avez l'écart type qui figure sur cette diapositive, qui va de 0,55 à 0,90, avec un petit p hautement significatif, mais ce bénéfice est plus marqué dans le sous-groupe des patients qui expriment PDL-1 supérieur ou égal à 1 %, puisque ce hazard ratio est à 0,55, avec un écart qui va de 0,35 à 0,85. Dans le groupe des patients qui avaient un PDL-1 inférieur à 1 %, il n'y avait pas de différence significative.

Sur le diagramme qui est sur la partie droite, j'attire votre attention sur le fait que les courbes sont très clairement séparées et ébauchent un plateau. Évidemment il y a beaucoup moins de monde dans le plateau, mais ce sont quand même des courbes qui sont parallèles à la fin, donc on peut espérer que ce gain en survie sans progression puisse se traduire par un gain en survie globale, mais cela reste à prouver. Pour l'instant, les données de survie globale ne sont pas matures.

En termes de tolérance, nous retrouvons les choses habituelles avec le nivolumab. Il est à noter cependant deux décès par pneumopathie liés au traitement dans le bras nivolumab. Il n'y en avait aucun dans le bras contrôle. Les décès, c'est toujours un problème quand on est en situation adjuvante, puisqu'évidemment il y a un certain nombre de patients qui sont guéris à ce stade-là. Il y a plus d'arrêts de traitement, comme on pouvait l'imaginer, puisque le bras contrôle est un placebo. Il n'y a pas de signal nouveau lié au nivolumab.

En reprenant les critères d'accès précoce, en ce qui concerne le caractère grave, rare ou invalidant, ce cancer à haut risque avec envahissement musculaire correspond à environ 20 % des patients et est grave, puisqu'il expose à un risque de 50 % d'évolution métastatique, qui n'est pas accessible à une guérison et conduit donc à moyen terme au décès. C'est donc quand même une maladie grave.

Existe-t-il ou non un comparateur dans la prise en charge de la pathologie actuelle ? Dans la situation telle qu'elle est décrite avec les critères restrictifs, il n'y a pas actuellement de traitement adjuvant qui soit validé par un essai randomisé. Les recommandations savantes, qu'elles soient françaises ou américaines, dans cette situation, proposent une simple surveillance ou bien de pouvoir bénéficier du nivolumab, pour les références américaines, dans cette situation. Le bras comparateur placebo, dans ces conditions, me paraît recevable.

La mise en œuvre peut-elle être différée ? Dans la mesure où l'on a une réduction du risque de 55 % et de métastases à distance de 39 %, avec des courbes de DFS qui sont séparées et qui restent parallèles à 30 mois, il y a une indication à démarrer ce traitement ce retard, puisqu'il permet un gain significatif. Dans les données qui concernent la qualité de vie, nous n'avons pas de dégradation de la qualité de vie. C'est un essai en double aveugle, donc les données de qualité de vie sont recevables, mais il y a une toxicité supplémentaire, très clairement, qui est gérable et qui est connue puisque le nivolumab est utilisé depuis longtemps dans d'autres indications.

Enfin, s'agissant de l'innovation, on ne peut pas dire que nivolumab soit un médicament innovant, puisqu'il est utilisé dans de nombreuses autres indications : le mélanome, le cancer du poumon, le cancer du côlon, le mésothéliome, seul ou en combinaison avec la chimiothérapie ou d'autres immunothérapies, depuis de nombreuses années. C'est donc un médicament qui est connu. Par contre, l'innovation consiste en son administration en situation adjuvante, avec des résultats qui sont importants, en termes de bénéfice clinique.

Le laboratoire a également un plan de développement avec cette molécule en phase adjuvante ou néoadjuvante chez les patients non éligibles aux sels de platine, qui va comparer le nivolumab à un traitement standard :

- en chimiothérapie néoadjuvante combinée à nivolumab versus chimiothérapie néoadjuvante seule dans le même groupe de patients, c'est-à-dire le cancer urothélial infiltrant ;
- en phase métastatique ou dans les tumeurs non résécables, comparant nivolumab + ipilimumab versus nivolumab + chimiothérapie.

Ce sont des essais qui sont en cours et qui démontrent qu'il y a un plan de développement en place.

En ce qui concerne le protocole d'utilisation temporaire, de ce que j'en ai vu, je pense qu'il serait important que soit précisée, dans les critères au départ, la localisation, c'est-à-dire vessie, uretère ou bassin, que je n'ai pas vue. Le type d'examen et le calendrier des examens du suivi, en termes d'efficacité et de tolérance, qui ne sont pas très clairement précisés. Je pense qu'il faut un tableau plus clair. En cas d'arrêt de traitement pour intolérance ou échec, je pense qu'il serait utile de savoir quel est le premier traitement ultérieur proposé. Sinon, le reste me paraît tout à fait acceptable.

Là, il est mentionné que le nivolumab peut être donné à la dose de 240 milligrammes toutes les deux semaines ou 480 milligrammes toutes les quatre semaines. Dans l'étude, c'était une dose de 240 milligrammes toutes les deux semaines.

Au total, vu le bénéfice apporté par ce traitement, et malgré les deux décès, je serais favorable à l'indication sollicitée dans le cadre d'un accès précoce. Dans le droit commun, il faudra revoir en fonction des résultats de survie et si d'autres événements secondaires sont apparus.

Voilà mon opinion sur ce dossier dans les grandes lignes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois que nous n'avons pas d'association. Y a-t-il des questions ? Étienne ?

Étienne Lengline, Vice-Président.- Merci beaucoup, Patrick. J'avais juste une question parce que ce n'est pas super clair pour moi. Là, on est en situation adjuvante. J'imagine qu'il y a des rechutes qui peuvent être soit locales soit des rechutes métastatiques. Est-ce que les patients reçoivent un inhibiteur de checkpoint après la rechute ?

Patrick Dufour.- Non, puisque comme tu as pu le voir dans le plan de développement, il y a une étude qui va concerner cette sous-population.

Étienne Lengline, Vice-Président.- Qu'ont-ils après ?

Patrick Dufour.- C'est toujours pareil, dans les rechutes cela dépend du délai par rapport au traitement initial, c'est-à-dire selon qu'il soit supérieur à six mois ou pas, mais aussi selon que les patients aient eu une chimiothérapie néoadjuvante ou pas et qu'ils soient éligibles aux sels de platine ou pas.

Étienne Lengline, Vice-Président.- Il y a donc une variété de situations.

Patrick Dufour.- Oui.

Julien Peron, membre de la CT.- Puis-je me permettre de compléter la réponse, Patrick ?

Patrick Dufour.- Oui.

Julien Peron, membre de la CT.- En cas de rechute assez tardive, la première ligne réintroduit les platines. En fait, l'avélumab, qui est un autre inhibiteur de checkpoint, a l'indication en maintenance chez les patients qui répondent à la première ligne à base de platine en première ligne métastatique.

Étienne Lengline, Vice-Président.- Cela peut être une rechute métastatique ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, cela devient une première ligne métastatique, absolument.

Étienne Lengline, Vice-Président.- Oui, c'est une première deuxième ligne, quoi.

Julien Peron, membre de la CT.- En tout cas, il a l'indication.

Étienne Lengline, Vice-Président.- D'accord. Dans cette étude, sait-on s'il y en a qui en ont reçu ?

Patrick Dufour.- Non, nous n'avons pas les données des traitements ultérieurs dans cette étude.

Michel Clanet, Vice-Président.- Julien ?

Julien Peron, membre de la CT.- Ma question portait sur les données de survie globale. Sait-on quand elles seront disponibles et y a-t-il déjà des analyses préliminaires ?

Patrick Dufour.- Je n'en ai pas vu dans le dossier. Dans la publication il n'y en a pas du tout, bien entendu. Je pense qu'il va falloir attendre quand même pas mal de temps dans la mesure où les rechutes sont tardives. On peut espérer, mais il n'y a rien de prouvé, qu'il y a un gain de survie globale quand on voit l'aspect des deux courbes de survie sans progression, qui à la fin sont parallèles. Même s'il n'y a pas beaucoup de patients sur le plateau, il y en a quand même. Je n'ai pas les données.

Julien Peron, membre de la CT.- Je suis d'accord avec ton interprétation.

Patrick Dufour.- Ce traitement est clairement un plus pour les patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour, Patrick. Je me pose une question sur l'indication, et notamment sur le fait qu'elle contienne des patients qui refusent le traitement adjuvant par sels de platine, qui est certainement la référence. On peut imaginer que par effet de nouveauté et d'innovation, beaucoup de patients dorénavant refusent les sels de platine pour pouvoir bénéficier de l'immunothérapie. Ils vont le faire sans comparaison avec le standard de traitement par sels de platine. Est-ce un problème ? Y a-t-il une comparaison prévue en adjuvant ? Peux-tu mettre en perspective les données des sels de platine en adjuvant avec les résultats de l'immunothérapie que nous avons jusqu'à présent ?

Patrick Dufour.- En adjuvant, chez des patients qui ont eu des sels de platine, il n'y a pas d'étude qui valide un autre traitement alternatif actuellement.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, on fait à ceux qui n'ont pas eu de traitement néoadjuvant un rattrapage de l'adjuvant par sels de platine.

Patrick Dufour.- Oui. Après, je comprends bien ce que tu veux dire. Par rapport à l'innovation, beaucoup de malades vont dire « je ne veux pas de sels de platine » pour bénéficier de l'immunothérapie. Je pense que c'est ce que tu veux dire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui.

Patrick Dufour.- C'est un problème entre le médecin et le patient. On ne va pas s'en sortir, là.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Avons-nous des data nous permettant d'avoir une idée ou une comparaison ultérieure prévue ?

Patrick Dufour.- Il y a une comparaison prévue en néoadjuvant. En adjuvant, c'est chez des patients qui sont non éligibles aux sels de platine, donc ce n'est pas du tout la question que tu poses. Après, on est en métastatique avec une combinaison de deux immunothérapies, nivolumab + ipilimumab.

Sur la question très directe que tu poses, de savoir en clair si ce serait une perte de chance d'avoir du nivolumab en adjuvant plutôt qu'un sel de platine chez des patients qui n'en ont jamais eu, nous n'avons pas de réponse. Mais je pense que les sels de platine sont un traitement essentiel dans ce type de tumeur. Comme cela, je n'en ferais pas chez les patients qui n'ont pas eu de sels de platine et qui sont éligibles aux sels de platine.

Julien Peron, membre de la CT.- Il faut rappeler que le standard est clairement le sel de platine en néoadjuvant. C'est-à-dire que quand on se retrouve à se poser la question en adjuvant, on a déjà un problème. L'indication est néoadjuvante.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il est donc rare de se retrouver en situation de le faire en adjuvant en rattrapage.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui.

Patrick Dufour.- Après un traitement en néoadjuvant, pour les patients en rémission complète, le standard n'est pas le traitement. C'est la surveillance.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais ceux qui ne l'ont pas eu pour une raison X ou Y sont des patients qui n'ont pas été bien pris en charge et c'est une petite proportion.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans l'étude du New England, il y avait 43 % des patients qui n'avaient pas eu le traitement néoadjuvant.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y en a 42 % qui avaient reçu un traitement néoadjuvant.

Patrick Dufour.- Voilà. Il y en avait 401 qui n'en avaient pas reçu. Là, sur le forest plot, il y a un gain pour ceux qui avaient eu un traitement néoadjuvant et il n'y a pas de gain objectif pour ceux qui n'en avaient pas eu.

Julien Peron, membre de la CT.- La principale raison, en tout cas en pratique, n'est pas le refus. Ce sont les patients non éligibles au cisplatine, parce que ce sont des patients souvent âgés et avec un gros tabagisme dans leur histoire, donc la fréquence des patients non éligibles au cisplatine est élevée. Ce n'est pas un refus. Du coup, la situation est la même en adjuvant et en néoadjuvant, si vous voulez.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ceux-là n'auront de toute façon pas de sels de platine après en adjuvant.

Julien Peron, membre de la CT.- Exactement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je complète juste la réponse de Julien. Les non éligibles dans le protocole, c'était une clairance de créatinine de moins de 60 millilitres par minute, une perte d'audition à l'audiométrie de grade 2 ou plus, ou bien une atteinte neurologique périphérique de grade 2 ou plus. Voilà les trois critères qui rendaient les patients illégitimes à la prise du cisplatine.

Patrick Dufour.- Ce n'était pas des patients qui refusaient.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est les deux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Je crois que les questions étant épuisées, nous allons une nouvelle fois te remercier, Patrick, et nous allons délibérer sur l'utilisation de ce produit en accès précoce.

(Patrick Dufour quitte la séance)

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il des commentaires supplémentaires ? Il me semble que le dossier est parmi les dossiers un peu plus simples que ceux que nous avons discutés ce matin en particulier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Absolument.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Enfin, nous avons des accès précoces qui sont dignes de la HAS.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, sauf que là c'est post-AMM. C'est déjà bien prémâché et remâché en amont.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons eu le premier dossier, le TRODEVLY, en juillet de l'année dernière, et c'était pareil. Il y avait une phase 3, et c'était en pré-AMM.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Pré-AMM ou post-AMM, cela ne veut pas dire grand-chose.

Michel Clanet, Vice-Président.- Là, nous sommes dans une indication qui est l'indication retenue, qui est restreinte par rapport à l'AMM. C'est bien cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Absolument, et qui colle vraiment aux critères du protocole.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons les quatre critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 14 votants et 14 voix pour chacun des items. C'est donc une autorisation d'accès précoce.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci.

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