



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 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. KEYTRUDA - Examen – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à KEYTRUDA.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'extension d'indication pour la prise en charge en droit commun sur la liste des collectivités de la spécialité KEYTRUDA, pembrolizumab, en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score CPS supérieur ou égal à 1.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR II dans la stratégie et un intérêt de santé publique. Il est à noter que la demande d'accès précoce post-AMM sera évaluée juste après.

Avant de laisser la parole à notre expert, Julien Peron, je dis un mot rapide sur la stratégie thérapeutique sur la base des recommandations européennes de 2017 et des recommandations américaines de 2022. Au stade de cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, la prise en charge est fondée sur une chimiothérapie palliative à base de cisplatine ou de carboplatine en cas de fonction rénale altérée, de paclitaxel et de bévacicumab.

La demande du laboratoire s'appuie sur l'étude de phase 3 KEYNOTE-826, une étude randomisée en double aveugle versus chimiothérapie. Les patientes recevaient un sel de platine, cisplatine ou carboplatine, ainsi que du paclitaxel plus ou moins du bévacicumab.

Il est à noter trois populations d'analyse dans cette étude : la population totale en ITT, la population de l'AMM, qui correspond aux patientes qui avaient un score d'expression CPS supérieur ou égal à 1, et la population CPS supérieur ou égal à 10. Nous avons deux critères de jugement principaux : la survie sans progression et la survie globale.

617 patientes ont été randomisées, 308 dans le bras expérimental et 309 dans le bras placebo plus chimiothérapie plus ou moins bévacicumab. La population de l'AMM, donc avec un score CPS supérieur ou égal à 1, représentait 88,9 % de l'effectif. L'âge médian était de 51 ans. Nous avons un tiers de patientes de stade II et un tiers de patientes de stade IVb. 40 % des patientes avaient reçu un traitement antérieur par radiochimiothérapie et 20 % des patientes étaient naïves de tout traitement.

Je fais quelques remarques méthodologiques sur cette étude KEYNOTE-826. La randomisation de la première patiente a eu lieu en novembre 2018. Il était prévu dans le plan statistique une première analyse intermédiaire 22 mois après la randomisation de la première patiente ou 370 événements de progression ou de décès. Cette première analyse intermédiaire a eu lieu finalement après 350 événements et 32 mois après la randomisation de la première patiente.

L'amendement numéro 3 au protocole, intervenu deux ans après la randomisation de la première patiente, a changé l'ordre d'analyse des populations, passant la population d'AMM

avec CPS supérieur ou égal à 1 en position numéro 1 dans les tests statistiques. Enfin, l'amendement 7 au protocole, qui a eu lieu en janvier 2022, a supprimé la deuxième analyse intermédiaire qui était initialement prévue et a rendu la première analyse intermédiaire, réalisée 32 mois après la randomisation de la première patiente, comme analyse finale.

En termes de résultats, une différence significative en faveur de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie plus ou moins bévacicumab a été retrouvée dans les trois populations d'analyse. Je vous fais figurer dans les lignes en vert la population d'AMM. En médiane de survie sans progression, on est à 10,4 mois dans le bras expérimental versus 8,2 mois dans le bras placebo, soit un gain de 2,2 mois. Pour la survie globale, nous avons une médiane qui n'est pas atteinte dans le groupe expérimental et qui est de 16,3 mois dans le groupe placebo plus chimiothérapie plus ou moins bévacicumab.

Je vous fais apparaître ici les courbes de survie sans progression dans la population d'AMM. On remarque un effet retardé du pembrolizumab et une superposition des courbes de survie sans progression durant les trois premiers mois avant l'écartement des deux courbes, la courbe bleue étant le groupe expérimental avec l'ajout du pembrolizumab. En survie globale, nous avons une séparation des courbes qui se fait à environ 2-3 mois.

En termes de tolérance, le pembrolizumab est une molécule que nous connaissons déjà dans plusieurs indications en cancérologie. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'anémie, l'alopecie et les nausées. Nous avons à peu près la même proportion de patients qui ont notifié un événement indésirable de grade supérieur ou égal à 3 ou un événement indésirable grave. 37,5 % des patients du groupe expérimental ont eu un événement indésirable ayant conduit à un arrêt d'un des traitements de l'étude. Par contre, l'arrêt de l'ensemble des traitements a concerné respectivement quasiment 6 % des patientes du groupe expérimental et 5 % des patientes du groupe placebo.

14 décès ont été notifiés dans les deux groupes. 2 ont été considérés comme liés au traitement dans le groupe expérimental suite à une perforation intestinale et une encéphalite auto-immune. Dans le groupe placebo, 4 décès ont été considérés comme liés au traitement, avec 1 pneumopathie infectieuse, 1 embolie, 1 perforation du gros intestin et 1 fistule du tractus génital féminin.

Nous avons une contribution écrite de l'association IMAGYN. Je vais laisser la parole au Docteur Julien Peron, qui a accepté d'évaluer ce dossier. Merci.

Julien Peron, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je dis quelques mots sur la maladie. On se place en première ligne de traitement du cancer du col de l'utérus métastatique ou localement avancé non accessible à un traitement curatif.

Cette maladie est très liée à l'infection par le virus HPV, ce qui explique qu'il y ait premièrement une stratégie de prévention vaccinale en place et deuxièmement une stratégie de dépistage basée sur la détection précoce des lésions précancéreuses.

C'est un cancer qui est assez homogène en termes d'histologie. Ce sont essentiellement des carcinomes épidermoïdes, avec plusieurs caractéristiques dans la présentation. Premièrement, ce sont des femmes assez jeunes avec un âge moyen autour de 40 ou 45 ans,

et c'est souvent une population de patientes avec un contexte social défavorable, probablement en lien avec le fait que justement il existe des stratégies de prévention et de dépistage, et en lien avec le facteur de risque principal, qui est l'infection à HPV.

L'extension de la maladie est assez particulière en termes de symptômes puisque l'extension peut se faire localement avec une extension pelvienne, au vagin, à la vessie, et ensuite elle peut également avoir lieu par voie lymphatique et par voie hématogène et faire des métastases, mais ce qui est très caractéristique, c'est l'extension pelvienne de la maladie, qui est la source de complications aux conséquences fonctionnelles pénibles à type de fistules, de douleurs, de saignements, de compression des voies urinaires, d'hémorragies, de thromboses. Ce sont souvent des situations compliquées au niveau symptomatique.

L'immense majorité de ces cancers sont localisés, ce qui n'est pas du tout la population qui nous concerne actuellement, mais cela explique qu'une grande partie des patientes que nous voyons au stade palliatif ont déjà été prétraitées par radiothérapie, chirurgie, voire chimiothérapie au moment de la maladie localisée ou localement avancée.

Quand on arrive au stade métastatique ou localement avancé non accessible à un traitement curatif, le backbone du traitement de première ligne est une association de deux chimiothérapies, d'un sel de platine et d'un taxane, en sachant que c'est le cisplatine qui est favorisé chez les patientes qui n'ont pas été prétraitées au stade de maladie localisée par cisplatine et qui ont une fonction rénale correcte. Sinon, c'est le carboplatine.

Depuis quelques années, le bévacicumab peut être associé à ce traitement de première ligne. Il est associé à une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale, avec une ampleur d'effet assez modeste mais néanmoins existante, au prix par contre d'une toxicité majorée, notamment d'un risque majeur de fistule, ce qui est une caractéristique en cas de présence de maladie pelvienne. Il a un SMR important et une ASMR IV, en sachant que l'utilisation de bévacicumab est très hétérogène sur le territoire car il n'est pas inscrit sur la liste en sus.

Pour l'instant, de l'immunothérapie n'avait pas encore d'indication dans le cancer du col, donc c'est la première, et il n'y a pas non plus de traitement de type thérapie ciblée ou médecine personnalisée présent dans l'arsenal thérapeutique de ce type de maladie.

L'étude KEYNOTE-826 que nous évaluons est une étude somme toute assez classique de phase 3, randomisée, en double aveugle, avec deux groupes parallèles, comparant donc le pembrolizumab au placebo associé à une chimiothérapie à base de sel de platine, mais le choix du sel de platine est à la discrétion de l'investigateur, et le choix de réaliser ou non le bévacicumab est également à la discrétion de l'investigateur, ce qui correspond en fait assez bien à la pratique.

La randomisation était stratifiée sur le fait d'avoir une maladie métastatique au diagnostic ou non, donc soit c'est d'emblée métastatique soit c'est d'abord une maladie localisée qui récidive au niveau métastatique. La randomisation était également stratifiée en fonction du score PD-L1, ce qui est bien puisque du coup la population a maintenant été restreinte aux patientes avec un CPS supérieur à 1. Il y a également une stratification en fonction de l'utilisation ou non de bévacicumab.

La seule spécificité dans le cadre du protocole qui pourrait faire dévier de la pratique courante est le nombre de chimiothérapies. Le nombre de chimiothérapies était prévu pour 6 cycles dans le cadre du protocole. Cela correspond quand même à l'habitude de la majorité des oncologues, je pense, mais dans les études antérieures et dans l'habitude de certains oncologues, certains préfèrent, quand la réponse n'est pas complète mais qu'il y a une réponse tout de même de la maladie, poursuivre la chimiothérapie pendant un peu plus longtemps si celle-ci est bien tolérée. Néanmoins, cela reste une différence par rapport à la pratique qui me semble acceptable.

617 patientes ont été incluses. La grande majorité, 89 %, avait un score CPS d'expression du PD-L1 supérieur ou égal à 1, ce qui correspond donc à la population finalement retenue pour l'AMM. 63 % avaient reçu du bévaccizumab. En soi, c'est un chiffre intéressant, c'est quand même assez élevé. Environ 20 % avaient reçu du cisplatine, ce qui me semble assez bas, mais disons néanmoins que cela correspond probablement à la pratique moyenne.

Les critères de jugement sont assez classiques. C'est la survie sans progression évaluée par l'investigateur. Dans la population qui nous intéresse, donc la sous-population avec CPS supérieur ou égal à 1, il y a une augmentation de la survie sans progression avec un hazard ratio à 0,62. C'est très statistiquement significatif. Cela correspond à des médianes qui passent de 8,2 à 10,4 mois, ce qui ne paraît pas énorme, mais c'est vrai qu'avec les immunothérapies on est toujours séduit par l'espoir d'avoir des patients longs répondeurs, qui sont certes une minorité, mais du coup avec un bénéfice important pour ces patientes chanceuses. Dans la population globale de l'étude, indépendamment du statut PD-L1, on a à peu près le même type de résultat avec un hazard ratio à 0,65.

De façon encore plus convaincante, le critère de jugement numéro 2 est la survie globale. Encore une fois, dans la sous-population avec un CPS supérieur ou égal à 1, on a un bénéfice très statistiquement significatif avec un hazard ratio à 0,64 en faveur du bras pembrolizumab, avec des courbes de survie qui ne sont pas suffisamment matures pour que nous ayons connaissance dès maintenant de l'entière de l'histoire naturelle sous pembrolizumab de ces malades, puisque la médiane de survie globale n'est pas atteinte dans le bras pembrolizumab-chimiothérapie, mais en tout cas nous avons l'assurance d'un bénéfice en survie globale. Avec les immunothérapies on espère d'ailleurs que les courbes ne fassent que s'écarter de plus en plus au cours du temps. C'est évidemment de l'espoir.

Le choix d'un CPS supérieur à 1 comme limite pour guider la prescription semble confirmé par les analyses en sous-groupes en fonction d'un niveau d'expression du CPS plus élevé, et le fait de restreindre l'analyse au sous-groupe des patientes avec un CPS supérieur ou égal à 10 ne changeait pas les résultats, donc il n'y a pas d'interaction majeure entre les patientes qui ont un CPS entre 1 et 10 et celles qui ont plus de 10.

Le taux de réponse globale passe de 50 % à 68 %, donc il y a davantage de réponses tumorales, lorsqu'on ajoute le pembrolizumab.

Des analyses de qualité de vie ont été réalisées. C'était un critère de jugement secondaire, donc les analyses doivent être considérées comme exploratoires. Néanmoins, les questionnaires ont été bien remplis et à mon sens les analyses correspondent à ce qui est

attendu pour des analyses de qualité de vie. On voit des qualités de vie assez comparables entre les deux groupes, donc sans détérioration ni amélioration évidente de la qualité de vie.

Au niveau de la tolérance, il n'y a pas non plus grand-chose de très particulier à dire dans le sens où nous commençons à avoir évalué à de très multiples reprises ce traitement pembrolizumab, notamment associé aux chimiothérapies. On constate donc une augmentation des hypothyroïdies, de la protéinurie, une augmentation de la toxicité hématologique de la chimiothérapie, puisque la fréquence des neutropénies passe de 7 % à 12 %. On observe une augmentation de l'inflammation des muqueuses. C'est assez connu lorsqu'on associe le pembrolizumab à ce type de chimiothérapie.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes dans le risque d'événement indésirable de grade 3 à 5, ce qui est assez rassurant, et il y avait quelques rares mais pénibles événements indésirables immunologiques sévères à type de colites pour 5 %, d'hépatites pour 1,6 %, d'insuffisances surrénaliennes pour 1,3 %, de pneumopathies pour 2 %.

En conclusion, le cancer du col de l'utérus métastatique est une situation thérapeutique compliquée, d'autant plus quand il y a une maladie locale persistante. Le pembrolizumab comble probablement partiellement le besoin thérapeutique, évidemment pas complètement. L'amélioration en termes de survie globale et de survie sans progression me semble bien démontrée. La restriction à la sous-population avec CPS supérieur ou égal à 1 était discutable, mais ce n'est pas forcément le sujet du jour de la rediscuter puisque c'est ainsi.

C'est sous-tendu premièrement par l'analyse du petit sous-groupe des patientes avec un CPS égal à 0 dans cette étude, où le hazard ratio est estimé de façon ponctuelle sur cette petite sous-population était à 1,0. C'est également sous-tendu par d'autres données non comparatives d'un essai de phase 2 dans cette situation et dans une situation proche histologiquement, qui est le cancer ORL, où en cas de CPS égal à 0 il ne semblait pas y avoir d'intérêt au pembrolizumab.

La question qui se pose maintenant est la place résiduelle du bévacizumab dans ce contexte. Ce n'était évidemment pas la question posée par cette étude donc nous n'allons pas pouvoir y répondre. En synthèse de synthèse, en considérant l'ampleur du bénéfice démontré, il me semble assez légitime, vu que l'on parle de survie globale et d'une amélioration nette de la survie globale, de proposer un SMR important et une ASMR III. Par contre, l'ISP revendiqué ne me semble pas justifié puisque dans cette situation il faudrait un impact sur la morbidité, qui est présent, mais également une amélioration importante dans le parcours de santé, et ce deuxième élément ne me semble pas être présent.

Je suis à votre disposition.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Il y avait une contribution d'association de patients, IMAGYN.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- En fait, il y en a deux. Il y a IMAGYN et Patients en réseau. Je vais commencer par IMAGYN. C'est une association agréée au niveau national qui a 200 adhérents. Elle est constituée à 70 % de patientes, avec 50 patientes et proches

bénévoles actifs. Ils rappellent que les formes métastatiques à mauvais pronostic concernent 1 300 femmes par an en France. Ils commencent par rappeler que la chimiothérapie, dans ces formes récidivantes, je cite, « n'a pas montré d'efficacité et que les effets secondaires affectent durablement la qualité de vie, les fatiguent beaucoup, et peuvent entraîner des troubles cognitifs ». Ils citent également la survenue de lymphoedèmes massifs et chroniques des membres inférieurs et de la vulve extrêmement invalidants. L'impact de la maladie est évidemment très important.

En ce qui concerne l'attente par rapport à ce médicament, l'association souligne qu'il n'y a pas eu d'avancée majeure depuis 2015, avec l'introduction du bévacizumab, mais que les traitements chimiothérapie + bévacizumab n'ont pas démontré une efficacité et entraînent des séquelles. Les patientes attendent donc une proposition thérapeutique qui leur donne un vrai espoir d'une survie sans progression et si possible d'une survie globale. Ils citent l'étude KEYNOTE-826 et comme vous l'imaginez, pour eux il y a une grosse attente sur ce médicament, qui marque le retour d'une alternative thérapeutique depuis 2016.

Ensuite, nous avons la contribution de Patients en réseau, une association non agréée qui est en démarche d'agrément cette année. Elle a moins d'adhérents. Elle a 80 adhérents, mais elle est surtout présente sur les réseaux, avec plusieurs centaines de participants sur les réseaux sociaux. Elle reprend effectivement les résultats de l'étude KEYNOTE, mais elle ajoute, après une enquête faite sur les réseaux, le témoignage et le verbatim de trois patientes traitées par KEYTRUDA dans le protocole, avec deux résultats présentés comme positifs avec une moindre toxicité de la chimiothérapie, et une patiente qui a présenté une complication et qui a nécessité une hospitalisation. C'était une pneumopathie.

C'est un traitement qui est perçu comme innovant sur la base des résultats de KEYNOTE-826. L'association pense que le pembrolizumab associé à la chimiothérapie pourrait être considéré comme le nouveau standard étant donné les résultats d'efficacité. Ils citent l'amélioration de la qualité de vie des patientes qui en bénéficient, avec quand même un point de vigilance demandé sur les effets indésirables d'ordre autoimmun, qui doivent être rapidement repérés pour une prise en charge médicale, voire un arrêt de traitement, ce qui n'exclut pas une efficacité au long cours.

Voilà pour le droit commun. Il y a deux autres contributions ensuite pour l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Serge a un commentaire.

Serge Kouzan, membre de la CT. - J'ai une question pour Julien. Par analogie avec le cancer du poumon, y a-t-il un gradient de taille d'effet en fonction d'une concentration croissante de PD-L1 ? Par exemple, y a-t-il eu un regard sur les patientes qui avaient plus de 50 % de cellules PD-L1 positives ?

Julien Peron, membre de la CT. - Le 50 %, je ne l'ai pas. Je ne sais pas s'il a été présenté quelque part. Par contre, ce que je peux te dire, c'est qu'il n'y a pas de gradient entre 1 et 9 et pour un CPS supérieur à 10, en sachant que c'était les critères de stratification, donc ces trois sous-groupes ont été bien présentés. Cela m'étonnerait qu'ils n'aient pas présenté quelque part le sous-groupe supérieur à 50, mais je ne l'ai pas en tête. Il n'y avait pas de gradient entre CPS de 1 à 9 et supérieur à 10.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions sur le droit commun, donc le SMR, l'ASMR et l'ISP. Nous rejoignons la proposition de Julien. Il y avait donc une demande d'ISP, mais qui n'est pas franchement dans les clous. Nous pouvons démarrer le vote si vous voulez, sauf s'il y a encore des questions résiduelles.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beaufiles, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons une unanimité sur l'absence d'ISP, sur un SMR important et sur une ASMR de niveau III.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons peut-être adopter sur table le droit commun.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, nous avons la population cible à revoir un peu.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Nous embrayons sur l'accès précoce.

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