



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 2022

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 (cancer du sein) (CT AP-121) - Examen - Post-AMM - Renouvellement

M. COCHAT, Président.- On va passer à KEYTRUDA. Il va nous être présenté par notre chef de projet et notre rapporteur, c'est Julien Péron.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce que vous avez accordée à KEYTRUDA, en commission, c'était le 3 novembre et le 4 novembre par le collège de la HAS. C'était un accès précoce post-AMM, puisque l'AMM du produit date du 19 octobre et la P1 a été accordée le 4 novembre.

Il s'agit de l'indication de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif avec un score CPS supérieur égal à 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. On est dans le cadre du métastatique, qu'il soit *de novo* ou après une évolution locale.

Suite à la décision, et conformément à l'engagement qui a été fait par le laboratoire, il y a eu un recueil des données de suivi dans le cadre du PUT-RD. Le laboratoire a rédigé un rapport de synthèse qui couvre une période qui est relativement courte, du 5 novembre 2021 au 3 mai 2022, c'est environ six mois de suivi. Sur ce recueil, on n'a pas de données d'efficacité.

C'est un recueil qui a concerné 221 patients qui étaient concernés par la demande d'accès précoce. Sur les 221, on a des fiches d'initiation qui ont été transmises pour 64 patients, un tiers de l'effectif. Sur les données de suivi, cela concerne 32 patients. Nous avons dans ce dossier un descriptif des patients recrutés et des prescripteurs, quelques données de tolérance et pas de données d'efficacité, vu le cours suivi pour ce dossier.

Concernant les caractéristiques des patients, ils sont semblables à ceux de l'étude que vous avez validée. Je rappelle simplement que pour l'étude que vous avez validée dans le cadre de ce dossier, c'est une étude qui a comparé le KEYTRUDA en association à la chimiothérapie *versus* chimiothérapie seule, et qui avait démontré un gain de survie globale de 7,8 mois. Quasiment 8 mois de gains en OS pour le cancer du sein triple négatif au stade métastatique.

Vous avez accordé un SMR important, une ASMR III en comparant les caractéristiques de patients via l'AP et l'étude qui a été versée, ils sont quasiment comparables à une seule petite exception, c'est le profil des patients qui sont au stade métastatique. Dans l'étude, c'était environ 30 % qui étaient métastatique, dans les données de littérature en épidémiologie, les cancers du sein métastatique, *de novo*, c'est-à-dire d'emblée métastatique, représentent 10 à 15 %, et dans le recueil qu'ils nous ont fourni, cela représente 42 % des patients.

Ils sont couverts par l'indication de l'AMM et de l'AP, donc cela ne change pas grand-chose pour l'effet du traitement.

Sur les données d'efficacité, comme je vous le disais, il n'y en a pas. Sur les données de tolérance à la date du gel de base de données, on a 5 patients qui ont arrêté définitivement

le KEYTRUDA. Les motifs d'arrêt de traitement, c'était une progression de la maladie qui a concerné trois patients et un décès pour deux patients.

Au total, ce qu'on peut retenir, c'est que depuis le début de commercialisation, le profil des patients inclus dans cette AP est conforme à l'indication de l'AMM, et au profil de l'AP que vous avez accordé, à part ce que je vous disais : les patients avec un diagnostic *de novo* pour le stade métastatique, mais qui ne remet pas en cause, et une variabilité de l'effet du traitement par rapport à ce que l'on a vu dans l'étude.

Sur la période de pharmacovigilance, comme c'est restreint, on n'a pas un profil différent. Il n'y a pas eu un nouveau signal par rapport à ce qu'on a évalué initialement. Je vais laisser la parole à Julien, s'il veut rajouter des choses sur cet AP.

M. PERON, membre de la CT. - Je vous propose d'aller très vite et d'essentiellement me rendre disponible pour répondre aux questions, puisqu'on a déjà vu le dossier à deux reprises. On parle du cancer du sein triple négatif. C'est la forme phénotypique la plus grave du cancer du sein métastatique. On parle d'un sous-groupe puisque ce sont uniquement les patientes avec un CPS supérieur à 10, un gros sous-groupe d'environ 40 % des patientes qui sont concernées par l'indication.

On a eu des données de survie globale assez convaincantes, qu'on a déjà évaluées, qui depuis un an datent de l'initiation de l'accès précoce. Elles ont été réévaluées avec une ASMR III et un SMR important qui ont été attribués au printemps, il me semble. L'accès précoce est bien utilisé. Il me semble que c'est devenu le traitement de routine, actuellement pour le sous-groupe de patients. Il n'y a pas trop de difficultés en termes de test pour identifier le sous-groupe, puisque maintenant l'ensemble des services, d'anatomopathologie sont formés à l'évaluation du CPS. Le seuil à 10 est assez convaincant par l'ensemble des données, notamment issues de l'essai KEYNOTE, mais le seuil à 10 semble être le bon seuil pour définir la sous-population qui bénéficie du pembrolizumab.

Au niveau de la tolérance, il y a évidemment des événements indésirables liés au pembrolizumab, mais qui sont maintenant largement connus et pas de nouveaux signaux particuliers dans cette sous-population à ma connaissance. Peu de choses à rajouter. Il me semble logique de renouveler l'accès précoce.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci à vous deux. Y a-t-il des questions ou des commentaires sur ce renouvellement ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT. - J'avais une question plus générale. On peut le renouveler comme cela pendant 150 ans ?

M. COCHAT, Président. - C'est un vrai problème qui ne concerne pas seulement KEYTRUDA, mais la réponse est oui, malheureusement.

Un intervenant. - Il n'y a pas de négociation ?

Un chef de projet pour la HAS. - Il y a des négociations en cours qui n'ont pas abouti.

M. COCHAT, Président. - Catherine.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Je pensais que c'était tout de même limiter le renouvellement à deux ans. Je ne sais pas.

M. COCHAT, Président.- Non.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- En pré-AMM, oui, mais pas en post-AMM. Le laboratoire à deux ans pour déposer une demande d'AMM. C'est là le délai de deux ans. On peut renouveler un peu plus.

Un intervenant.- Il n'y a pas un délai maximal pour définir un prix ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Non.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- *(Inaudible 0.08.42 audio 10).*

Un intervenant.- On sait ce qui bloque ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Pas totalement parce qu'il y a des remises qui sont faites.

M. COCHAT, Président.- Je vous rappelle qu'on ne doit pas discuter de ces aspects. On va passer au vote : renouvellement ou pas renouvellement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 22

Contre : 0

Abstention : 0

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous êtes 22 à être pour le renouvellement de l'AP.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.