



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 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.- Bernard Guillot nous attend, nous allons le faire entrer.

(Bernard Guillot rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voir ensemble le dossier KEYTRUDA, qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite nous aurons ton expertise.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de déport. Concernant Monsieur Bernard Guillot, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous évaluez aujourd’hui une demande d’inscription de KEYTRUDA sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités pour deux extensions d’indication qui font suite à l’obtention en juin 2022 d’une AMM centralisée.

Il s’agissait d’une part de l’élargissement aux stades IIB et IIC en monothérapie et en situation adjuvante après résection complète de la tumeur et d’autre part d’une extension pédiatrique dès l’âge de 12 ans dans toutes les situations déjà évaluées par le passé, c’est-à-dire au stade III résécable, donc le stade avancé qui comprend le stade métastatique et le non résécable.

Pour revenir un peu sur la chronologie, l’inscription initiale de KEYTRUDA avait eu lieu pour le stade avancé en 2016, avec une distribution suivant le statut BRAF. L’analyse s’était basée principalement sur un essai contrôlé randomisé de phase 3, de supériorité, versus ipilimumab. La commission avait alors voté un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie. Il s’en est suivi une extension en 2019 au stade III avec résection complète. Cette évaluation s’est également basée sur un essai contrôlé randomisé de phase 3, de supériorité, mais cette fois-ci versus placebo. La commission avait voté un SMR important et une ASMR III dans la stratégie, avec une place en traitement adjuvant à visée curative et de première intention et ce peu importe le statut BRAF.

Pour l’évaluation du stade III résécable et du stade avancé, qui je le rappelle ne concerne que la population pédiatrique étant donné que cela a déjà été évalué chez l’adulte, et plus précisément chez les plus de 12 ans, le laboratoire demande un alignement sur les deux évaluations précédentes, à savoir une ASMR IV au stade avancé et une ASMR III au stade III résécable.

Les revendications du laboratoire pour la nouvelle indication, qui concernent donc à la fois l’adulte et l’enfant, sont les suivantes : un SMR important, une ASMR II dans la stratégie, un ISP et une place dans la stratégie en tant que premier traitement adjuvant dans les cas à haut risque de récurrence.

Pour rappel, les stades IIB et IIC correspondent à des lésions de plus de 4 millimètres de profondeur avec ou sans ulcération, mais sans atteinte ganglionnaire. Le stade III correspond quant à lui à l'extension ganglionnaire.

Pour cette évaluation, nous disposons d'une étude KEYNOTE-716, une étude de phase 3 de supériorité randomisée en double aveugle versus placebo chez 979 patients, dont 2 adolescents, 1 dans chaque groupe. Ces patients étaient atteints de mélanome de stade IIB et IIC et avaient subi une exérèse chirurgicale complète de la tumeur.

L'analyse hiérarchisée réalisée est la suivante : une analyse de la survie sans récurrence en tant que critère de jugement principal suivie d'une analyse de la survie sans métastase à distance à titre de premier critère secondaire hiérarchisé, et enfin une analyse en survie globale qui constituait le second et dernier critère secondaire hiérarchisé. La première analyse a eu lieu après 24 mois de suivi avec une p value concluante. Dès lors, conformément au protocole, cela correspondait à l'analyse finale pour le critère de jugement principal et les deux analyses qui ont suivi étaient d'ordre exploratoire. Ces analyses exploratoires confortaient bien le premier résultat, avec des hazard ratios assez proches.

En date de dernière analyse, on disposait également des résultats de survie sans métastase à distance, dont les résultats étaient tout aussi significatifs et avec une taille d'effet de même ordre de grandeur. Par contre, les données de survie globale n'étaient pas encore disponibles à cette date.

Ici, ce sont les courbes de survie sans récurrence pour la première et la seconde analyse.

La qualité de vie était d'ordre exploratoire, donc nous ne la traiterons pas ici. Les effets indésirables étaient plus importants dans le groupe traité. Il s'agissait d'effets principalement connus de KEYTRUDA. Nous mettrons simplement ici l'accent sur les dysthyroïdies, majoritairement de grade 1 et de grade 2 dans le groupe KEYTRUDA.

Pour ce qui est de l'extension pédiatrique, elle repose sur l'extrapolation des données adultes. Cette extrapolation se base sur des données pharmacocinétiques et de toxicité, notamment la toxicité dose-limitante, qui ont été présentées dans l'étude KEYNOTE-51. Il s'agissait d'une étude de phase 1-2 conduite chez près de 150 enfants et adolescents de 6 mois à 17 ans, dont une centaine qui avait entre 10 et 17 ans. Ils étaient tous atteints de différents types de tumeurs, dont 8 mélanomes malins.

Les résultats pharmacocinétiques montraient un profil similaire avec celui de l'adulte. Après un suivi de 8,6 mois, l'étude n'a pas montré de nouveau signal de tolérance ou d'effet secondaire jusqu'alors inconnu.

Je laisse la parole à Monsieur Bernard Guillot pour entrer plus en profondeur dans le sujet.

Bernard Guillot. - Merci pour la présentation des résultats. Ce dossier a deux facettes. La première est une nouvelle indication complète, c'est-à-dire le traitement adjuvant relativement précoce, puisque ce sont des stades IIB/IIC, donc des tumeurs primaires cutanées sans métastase à distance, sans ganglion, qui font soit plus de 2 millimètres avec

ulcération, soit plus de 4 millimètres sans ulcération, et donc une phase relativement précoce.

Le problème dans le mélanome est que dans ces phases précoces, on a aujourd'hui la chirurgie d'exérèse, avec des marges chirurgicales qui sont en fonction de l'épaisseur tumorale parce que c'est le facteur pronostique principal, mais après cela nous n'avons pas de traitement homologué jusqu'à présent en dehors de l'interféron, qui n'est plus utilisé et qui à mon avis n'est même plus disponible en France actuellement. Plus personne ne le fait.

C'est une indication un peu en amont de ce que nous avons déjà vu. Nous avons vu les stades IV, nous avons vu les stades III, et nous voyons maintenant les stades IIB et IIC, et il y a un besoin non couvert. L'étude qui a été réalisée a été réalisée sur une cohorte de malades significative. Le comparateur est un placebo. Cela paraît tout à fait logique puisque comme je viens de le dire, nous n'avons pas de traitement actuellement disponible et validé dans cette indication avec un bénéfice, donc il était assez normal de le faire contre placebo.

Bien entendu, la quantité d'événements attendue est relativement faible, puisque parmi ces patients certains ne rechuteront jamais, et le but est effectivement de ne pas avoir de récurrence chez ces patients. Là, l'objectif est atteint dans l'ensemble de la population de manière tout à fait significative vers le placebo, et je dis bien dans l'ensemble de la population puisque je ferai un petit bémol après sur le problème des adolescents.

Il est extrêmement dommage dans cette étude, surtout en adjuvant, qu'ils n'aient pas fait d'étude de qualité de vie dans une analyse hiérarchisée des critères secondaires parce qu'il est évident qu'en adjuvant, on va traiter un certain nombre de patients pour rien, par définition. Parmi les patients qui sont en adjuvant, il y en a chez qui il ne se passera jamais rien dans leur vie médicale vis-à-vis du mélanome. Il me paraît très important d'avoir des données de qualité de vie de bonne qualité, et malheureusement là nous n'avons que de l'exploratoire et c'est sûrement dommage.

Pour moi, il n'y a pas de problème dans cette situation de mélanome épais avec un risque de récurrence potentiel, pour mettre à disposition ce traitement, avec encore une fois le regret sur la qualité de vie. La quantité d'ASMR demandée par le laboratoire ne me paraît pas vraiment adaptée, puisque finalement la quantité d'effet est assez voisine de celle qu'on observe dans les stades III, où la commission avait donné une ASMR de niveau III, ce qui me paraissait tout à fait adapté à la situation de ce médicament dans cette situation.

Sur le plan de la tolérance, nous n'avons rien de vraiment nouveau. Le KEYTRUDA, vous le connaissez, vous l'avez vu dans de multiples indications dans du mélanome. Il n'y a pas de nouveaux signaux dans les études qui ont été faites là qui laisseraient à penser que l'on doit prendre des précautions supplémentaires dans cette situation. Pour l'extension d'indication aux stades IIB/IIC, pour ma part cela répond à un besoin non couvert, cela diminue de manière tout à fait significative le risque de récurrence, et en situation adjuvante c'est quand même ce premier risque qu'il faut éviter. La survie globale nous l'aurons en 2028 donc vous la verrez sans moi. Je suis donc favorable, mais pas favorable aux demandes du laboratoire telles qu'il les formule.

Je ne pense pas que nous soyons dans la logique de l'ISP tel que l'avait défini la commission, mais vous en débattrez tranquillement.

Le deuxième aspect des extensions d'indication est le passage de l'adulte à la période 12-17 ans. Là, je dirais que le dossier est un peu plus fragile. Vous avez vu que dans l'étude KEYNOTE-716 concernant l'extension IIB/IIC, on n'a qu'un seul patient dans chaque bras qui a moins de 18 ans, donc il est difficile de juger là-dessus. On s'appuie sur une étude toutes tumeurs confondues dans laquelle il n'y a que huit mélanomes.

Pourquoi n'y a-t-il que huit mélanomes et un seul dans l'autre étude ? C'est parce que le mélanome chez le jeune, l'adolescent, est heureusement relativement rare. On considère aux États-Unis que ce sont cinq cas par million d'habitants. J'avais vu aussi des données concernant les pays européens, sur lesquelles, si on réunit la Grande-Bretagne, l'Italie, l'Allemagne, la France, l'Espagne, sur une année c'était de l'ordre de 200 patients. Vous voyez que cela fait très peu de patients atteints de mélanome dans cette tranche d'âge, donc il n'y aura jamais d'étude spécifique au mélanome. C'est à mon avis impossible, même si on se met à un niveau européen.

Là, on s'appuie sur une étude qui est toutes tumeurs. C'est intéressant pour la tolérance parce que c'est quand même ce qu'on redoute à partir du moment où on change de tranche d'âge. Je ne pense pas que la tolérance puisse être vraiment différente selon que l'on traite un mélanome ou un autre type de tumeur, donc je pense qu'on peut extrapoler. Surtout, il y a une étude de pharmacocinétique qui nous montre que les données observées chez l'adulte et chez les adolescents de 12-17 ans sont superposables.

On est donc assez tranquille pour accepter cette extension d'indication sur les 12-17 ans, mais avec un niveau de preuve qui est évidemment un peu moins fort que pour la situation précédente.

Voilà mon rapport. Vous l'avez eu en version électronique plus extensive. Les résultats des études ont été tout à fait bien exposés par le chef de projet avec les diapositives donc je ne vais pas insister dessus, sauf si vous le souhaitez en répondant aux questions que vous pourriez avoir sur cette double extension d'indication du KEYTRUDA.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Il n'y a pas de contribution d'association. Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président. - Merci, Bernard. Ce que tu as dit était très clair. Il y a une chose qui a dû m'échapper. On est en situation de traitement adjuvant et avec ce que tu as dit sur la population d'enfants qui vont peut-être évoluer tout à fait favorablement, quelle est la durée du traitement dans ce contexte de traitement adjuvant ?

Bernard Guillot. - Le traitement dure un an en adjuvant. En situation métastatique, c'est jusqu'à intolérance, rechute, etc. Là, c'est précisément un an.

Michel Clanet, Vice-Président. - Merci.

Pierre Cochat, Président.- J'ai deux petites questions pratiques. Le laboratoire voulait une évaluation pour les stades IIB et IIC, et ensuite pour les stades III résécables en pédiatrie et pour les stades IV avancés en pédiatrie. Maintiens-tu cette même stratification ? Ne penses-tu pas qu'il serait justifié de regrouper les deux stades pédiatriques ? Je ne sais pas.

Bernard Guillot.- J'ai l'impression qu'il y a deux aspects dans la demande du laboratoire. Il y a d'abord l'extension en adjuvant au stade relativement précoce, donc IIB/IIC. Dont acte, ils le mettent à partir de 12 ans, on peut accepter et là, il faut débattre là-dessus.

Ensuite, j'ajouterais, quel que soit le stade, l'extension à 12-17 ans dans la mesure où pour les stades III et IV nous avons des démonstrations très précises de l'efficacité, en survie globale pour les stades IV et en survie sans récurrence pour les stades III, puisque la survie globale n'est pas encore mûre mais la survie sans récurrence est très significative. Dans ma manière de voir le dossier, j'ai globalisé le 12-17 pour l'ensemble des indications et mon opinion sur le KEYNOTE-51 qui, avec les données de pharmacocinétique, dit que la pharmacocinétique du produit est la même que tu aies 12 ans ou 25 ans. Cela justifie qu'on globalise.

Pierre Cochat, Président.- Cela me va. Dans le même esprit, j'ai une question pour le chef de projet. Je devrais le savoir mais je ne le sais pas. Avons-nous d'autres indications de KEYTRUDA chez l'enfant ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il faut voir avec l'autre chef de projet qui a un peu plus de bouteille dans le domaine.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'est le cancer bronchique et le cancer du rein, il n'y a pas l'enfant dans les autres indications.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, donc on ne peut pas extrapoler. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai deux questions. La première est un peu rhétorique. Le but d'un traitement adjuvant n'est-il pas d'améliorer la survie globale ?

La deuxième question est moins rhétorique et s'adresse plutôt aux pédiatres. Le système immunitaire de l'enfant n'est pas mature et je pense que la maturation thymique n'est pas totalement acquise à 12 ans, 13 ans, 14 ans, 15 ans. Je voulais savoir si les anti-PD1 n'étaient pas susceptibles d'interférer avec cela et si nous avons des data de bonne qualité pour nous rassurer sur ce point.

Pierre Cochat, Président.- Je peux te répondre. On dit beaucoup de choses sur l'immunité de l'enfant, mais les particularités immunologiques qu'on pourrait avoir sont vraiment chez le tout petit, de moins de six mois ou un an, mais certainement pas dans cette tranche d'âge-là, où le système immunitaire est totalement comparable à celui de l'adulte.

Bernard Guillot.- Je partage un peu ton point de vue sur les 12 ans, Pierre. Sur la survie globale, Hugues, oui en théorie, la survie globale serait top, simplement il faut bien savoir que dans une situation adjuvante, le premier objectif est que le malade ne rechute pas parce que quand il va rechuter, il peut éventuellement être éligible à une thérapeutique

chirurgicale radicale, donc là cela va peut-être à nouveau bien se passer, et la survie globale va beaucoup dépendre du type de traitement qui sera donné pour la récurrence.

Je suis assez d'accord toi sur le principe, même si comme tu l'as dit c'est une question un peu rhétorique, mais franchement, pour la vie d'un patient, ce qui va lui importer c'est de ne pas retomber malade avec son mélanome. Que va-t-il se passer derrière ? Va-t-on l'opérer ? Va-t-on lui faire un nouveau traitement adjuvant ? Va-t-on lui donner un traitement à visée curative d'anti-BRAF ou d'immunothérapie. Tout ce qu'on va faire va beaucoup influencer la survie globale de ces patients, donc je ne suis pas très choqué que pour délivrer le SMR et l'ASMR on s'appuie sur les données de survie sans récurrence, qui en plus sont tout de même assez coûteuses. Par contre, j'ai mis un petit bémol sur la quantité d'amélioration du service médical rendu.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Même si la récurrence est évaluée par l'investigateur ?

Bernard Guillot.- Normalement elle est évaluée par un comité indépendant. Non ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, je ne crois pas.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est par l'investigateur, effectivement.

Bernard Guillot.- Je pense qu'il est plus facile d'évaluer une récurrence par l'investigateur que d'évaluer une progression ou une non-progression lorsqu'on est en situation métastatique. S'il n'y a pas de lésion pulmonaire au départ et si au bout de six mois de traitement il y a une lésion pulmonaire, bien sûr cela peut être un diagnostic différentiel et cela peut être autre chose, mais je dirais que c'est un peu du tout ou rien, la récurrence. Ce n'est pas comme une augmentation ou une diminution de diamètre d'une cible. Je pense qu'on peut se permettre d'être un peu plus laxiste sur la récurrence que sur la progression.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le fait qu'on n'inclut pas les nouveaux mélanomes est-il rare ou fréquent ? Ce n'est pas comptabilisé comme une récurrence.

Bernard Guillot.- C'est une situation qui peut être assez fréquente dans certains modèles génétiques particuliers de mélanomes familiaux, mais on est dans l'exception donc on ne va pas parler de cela. Après, faire plusieurs mélanomes dans sa vie, c'est possible mais je dirais que si on fait un nouveau mélanome on repart à zéro dans l'évolutivité. Il n'y a pas un pronostic plus sombre parce qu'on fait un second mélanome. Je dirais même que les seconds mélanomes sont en général beaucoup plus fins que les premiers mélanomes, donc de meilleur pronostic. Je ne pense pas qu'on puisse mettre un second mélanome comme étant un facteur qui viendrait pénaliser le produit, sauf s'il en survenait beaucoup. Bien entendu, mais ce n'est pas le cas.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Bernard. Je voulais revenir sur la valorisation ASMR des traitements adjuvants et avoir ton sentiment, parce que tu as une certaine mémorisation. En fait, dans le poumon et aussi dans d'autres pathologies je crois, jusqu'à présent, quand le dossier était bien ficelé et ne posait pas de problème méthodologique, on mettait un SMR important et une ASMR IV quand on n'avait qu'une amélioration de la DFS,

et on disait à l'industriel « revenez avec les data de survie globale et on vous mettra une ASMR III ». Il se trouve que pour le mélanome, la valorisation était plus généreuse. Peux-tu nous dire pour quelle raison c'était plus généreux pour le mélanome dans les évaluations précédentes, entre autres ?

Bernard Guillot.- Je ne sais pas, c'est parce que la commission a jugé que la quantité d'effet devait être de ce niveau-là. Moi, j'ai mis un petit bémol sur le niveau II réclamé par le laboratoire dans cette situation que nous examinons aujourd'hui. Par contre, vous déciderez ce que vous voudrez en quantité d'amélioration. Non, je n'ai pas de réponse scientifique à te donner expliquant le choix de la commission de mettre une ASMR III dans le mélanome et une ASMR IV dans le poumon, pour lequel je n'ai pas les quantités d'effet en tête et adjuvant. Je n'ai pas vraiment regardé.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour revenir sur la remarque de Sylvie Chevret, en fait, pour ce qui est des nouveaux mélanomes, les analyses ont été réalisées à titre exploratoire en analyse de sensibilité. Les résultats étaient cohérents avec les analyses du critère de jugement principal.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous avons une dernière question d'Étienne.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'était plus un commentaire, juste pour revenir sur la valorisation des produits qui sont en situation adjuvante, en dehors du fait que je partage le commentaire de Hugues. Je pense que cela dépend quand même de la quantité d'événements attendue et du nombre de sujets qu'on traite. Pour éviter un événement, on va quand même exposer un certain nombre de personnes à un produit qui malgré tout dégrade la qualité de vie.

C'est sûr que c'est exploratoire mais cela a quand même été fait, et quand on regarde le groupe traitement par rapport au groupe placebo, il y a quand même des scores de qualité de vie nettement moindres. On expose quand même un certain nombre de personnes qui n'auraient pas rechuté à un traitement potentiellement toxique et qui a une influence sur leur vie. Je pense que le nombre de personnes à traiter pour éviter un événement est quand même important à prendre en compte dans ce contexte et je pense que du coup ce n'est pas forcément la même chose d'avoir une maladie à faible risque de rechute par rapport à une maladie qui est à plus haut risque de rechute.

Je ne sais pas s'il est possible d'identifier des patients qui, dans les stades IIB/IIC, ont un risque plus important, mais c'est vrai que je pense que c'est quand même à prendre en compte pour l'éventuelle valorisation.

Bernard Guillot.- Je partage ton point de vue, Étienne. Je l'ai dit, on va traiter des gens pour rien, mais c'est la prise de risque de l'adjuvant. Ce n'est pas spécifique à cette situation.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Bien sûr.

Bernard Guillot.- C'est pour cela que je regrette beaucoup que la qualité de vie ne soit pas mise en premier critère secondaire de la hiérarchie, puisqu'en adjuvant on est obligé de tenir compte de la qualité de vie. Ce n'est pas possible autrement.

Après, avons-nous la possibilité de dire quel est le risque de récurrence dans un stade IIB ou IIC ? Non, on n'est pas plus fin que cela, si ce n'est que le stade IIC a plus de risque que le stade IIB, qui a lui-même plus de risque que le stade IC, et le mélanome est une tumeur un peu bizarre, parce qu'on a des formes très foudroyantes avec des récurrences extrêmement rapides, et au contraire des gens qui vont récidiver très tardivement. Il n'est pas du tout exceptionnel d'avoir des récurrences à 15, 20 ou 25 ans après la tumeur primaire, et y compris parfois des tumeurs primaires qui a priori n'étaient pas si méchantes que cela sur les critères diagnostiques dont nous disposons aujourd'hui, qui sont essentiellement l'épaisseur et la présence ou non d'une ulcération.

On ne peut même pas essayer d'affiner, dans ces stades IIB et IIC, une sous-population dont on penserait qu'elle aurait encore plus de bénéfice que l'ensemble de la population.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour répondre sur la valorisation, ce n'est pas la première fois qu'on donne une ASMR III en dehors de l'OS. Vous l'avez donnée pour deux produits, ERLEADA et XTANDI dans le cancer de la prostate à haut risque de récurrence à distance, donc résistant à la castration. Ces deux produits avaient démontré un gain par rapport au placebo. C'était l'analogue qui était donné constamment. Dans l'autre groupe, il y avait un gain de près de deux ans avant d'avoir une métastase à distance. Il n'y avait pas d'OS, mais il y avait un gain sur un critère intermédiaire et vous l'avez valorisé par une ASMR III.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne sais pas si cela a été dit, mais pour ce qui est des taux de récurrence et de décès estimés à cinq ans, nous avons des chiffres de l'INCa. Il est de 25 % pour le stade IIA, 45 % pour le stade IIB et 73,5 % au stade IIC. Cela me paraît élevé, mais ce sont les chiffres que j'ai.

Bernard Guillot.- Cela reflète assez bien la réalité. Ces chiffres sont assez cohérents avec ce qu'on voit dans l'avis.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans l'étude cela a l'air d'être moins, non ?

Pierre Cochat, Président.- Ils ont peut-être moins de patients que dans la base que le chef de projet a citée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Certainement. Après, c'est estimé sur cinq ans. Dans l'étude, on est beaucoup moins long en termes de temps.

Bernard Guillot.- On n'a pas la même durée de suivi et d'ailleurs on voit bien que dans l'analyse de 2020 et l'analyse de 2022, le taux des récurrences augmente dans le bras traité et augmente encore plus dans le bras non traité. C'est une question de délai de surveillance.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Bernard, nous te remercions beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions.

Bernard Guillot.- Merci à vous. Je vous souhaite de bons débats et je me déconnecte. Au revoir.

(Bernard Guillot quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Juste pour me faire confirmer ce que j'ai entendu, c'est près de 75 % de risque de récurrence dans les stades IIC. Est-ce que c'est cela ou est-ce que j'ai mal entendu ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est cela, c'est presque 75 % dans les stades IIC à cinq ans.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pour améliorer la cohérence interne, il serait intéressant de revoir ces dossiers ou, de manière prospective, d'établir des points de quantité d'effet pour lesquels on s'autorise une ASMR III sans qu'on ait de bénéfice de survie en situation adjuvante.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, mais il me semble que c'est un peu au cas par cas et qu'il y a d'autres critères qui peuvent intervenir. Dans l'absolu, je suis d'accord avec toi, ce serait bien. Ce serait plus confortable.

Je propose que nous votions. La question que je me pose, avant de vous faire voter, est de savoir si nous stratifions ou pas. Au vu de ce que Bernard nous a dit, je n'ai pas l'impression.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il a stratifié dans son rapport en mettant d'un côté un alignement pour l'adulte et de l'autre côté une ASMR III ou IV.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais tu as vu que quand je lui ai posé la question tout à l'heure il a tout regrouper, mais c'est peut-être mieux de stratifier.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne l'ai pas compris comme cela.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Cela ne me gêne pas. Au contraire, cela me convient de stratifier et de faire l'alignement ou non pour l'adulte et l'enfant de 12-17 ans, pour lequel nous votons le SMR, l'ASMR et l'ISP.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai stratifié de la façon suivante : le stade IIB/IIC, puis le stade III, et enfin le stade avancé. Je ne sais pas si cela vous convient.

Pierre Cochat, Président.- Le stade III, c'est pour l'enfant ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Effectivement, les stades III et IV c'est pour l'enfant, et le stade IIB/IIC est pour l'ensemble de la population.

Pierre Cochat, Président.- Tu voulais trois votes ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est cela. Dans le dossier il y a deux indications, mais l'argumentaire se base vraiment sur trois niveaux.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Cela me va. Je propose que nous fassions trois votes comme cela.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pourrions regrouper le vote pour le SMR et l'ISP. C'est pour l'ASMR qu'il y aura trois votes différents en fonction des stades mentionnés par le chef de projet. Est-ce que cela vous conviendrait de procéder ainsi ?

Pierre Cochat, Président.- Je n'ai pas compris ce que tu voulais.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Plutôt que de faire trois votes différents, pourrions-nous imaginer les faire tous d'un coup ? Vous dites l'ISP et le SMR qui s'appliquent aux trois sous-populations, et ensuite vous donnez trois niveaux d'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais cela part du principe que l'ISP et le SMR seront les mêmes pour les trois sous-catégories, mais c'est logique, cela me va.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pouvez-vous préciser les trois situations ? Je n'ai pas compris.

Pierre Cochat, Président.- Il y a le stade IIB/IIC, ensuite il y a le stade III pédiatrique puis le stade IV pédiatrique.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En adjuvant ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, c'est toujours en adjuvant.

Pierre Cochat, Président.- Dans tous les cas c'est en adjuvant.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le stade IV concerne les métastatiques. Il y a donc deux stades en adjuvant. Il y a le stade IIB/IIC adjuvant pour tout le monde quel que soit l'âge. Le stade III, c'est un alignement par rapport à l'adulte. Le stade IV, métastatique, c'est un alignement sur l'adulte.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais nous ne le votons pas sous forme d'alignement. Tu es d'accord ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Qu'a eu l'adulte ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'adulte a eu une ASMR IV au stade IV métastatique. Au stade III, donc l'adjuvant, l'adulte a eu une ASMR III. Par ailleurs, le stade IIB/IIC est une nouvelle indication qui concerne tout le monde.

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans quel ordre les votons-nous ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être commencer par la nouvelle indication, IIB/IIC, en disant quelle note vous donnez.

Pierre Cochat, Président.- J'allais revenir sur la proposition de Sophie. Au vu de ce que tu viens de dire, peut-être que nous pourrions voter sur IIB/IIC, puis l'alignement ou non pour les stades III ou IV. Nous partons sur cette base. Nous votons donc le SMR, l'ASMR et l'ISP pour le IIB/IIC et l'alignement ou non pour les stades III et IV pédiatriques.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y avait-il un ISP pour les autres ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, dans les trois situations il y a un ISP.

Pierre Cochat, Président.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour l'ISP, il y a 22 voix contre. Pour le SMR important, il y a 22 voix favorables. Nous avons 14 voix pour une ASMR et 8 voix pour une ASMR III. Pour les deux alignements, il y a 22 voix.

(La séance se poursuit.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Juste avant de passer au prochain produit, nous allons parler de KEYTRUDA. Nous voulions revenir dessus pour vous proposer d'adopter le dossier sur table.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. S'il n'y a pas d'opposition, nous pouvons l'adopter sur table.

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