



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 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 - Audition – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à KEYTRUDA. C'est une audition à nouveau. Nous allons les faire entrer, mais je vais vous laisser pour ne pas partir pendant l'audition, comme je pars dans six minutes. Je passe la main à Michel. Je vais rejoindre le Collège.

(Pierre Cochat quitte la séance. Michel Clanet assure la présidence de séance.)

(Gwendoline Boyaval et Olivier Trédan rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs de MSD. Nous allons réévaluer avec vous, à la suite de votre demande d'audition, KEYTRUDA dans le cancer du sein triple négatif. Nous allons d'abord demander à notre chef de projet de présenter le dossier. Ensuite, vous aurez un quart d'heure de présentation. Nous vous poserons éventuellement des questions dans les dix minutes qui suivent.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un avis du 9 novembre 2021 pour lequel la commission a accordé à KEYTRUDA un SMR important et une ASMR de niveau IV. Cela concerne le cancer du sein, avec le libellé d'AMM suivant : KEYTRUDA en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence.

Le dossier examiné à cette date comportait les résultats de l'étude KEYNOTE-522, qui était une étude randomisée en double aveugle versus placebo et qui a comparé l'intérêt de l'ajout de KEYTRUDA, le pembrolizumab, à une chimiothérapie néoadjuvante composée de paclitaxel + carboplatine quatre cycles, poursuivie par de la doxorubicine ou de l'épirubicine + ENDOXAN avec quatre cycles. Ensuite, il y a eu une chirurgie. Après la chirurgie, le traitement adjuvant comportait soit le pembrolizumab soit le placebo, avec un maximum de neuf cycles pour le pembrolizumab.

Pour cette étude, il y avait deux critères principaux. Le premier critère était la réponse histologique complète. Le second était la survie sans événement, et la survie globale était un critère secondaire hiérarchisé.

En termes de résultats, pour la réponse histologique complète, on a noté 64,8 % dans le groupe pembrolizumab versus 51,2 % dans le groupe comparateur, soit un delta de 13,6 points en faveur du pembrolizumab. Pour le deuxième critère, qui est la survie sans événement, le hazard ratio était de 0,63, allant de 0,48 à 0,82. En termes d'événements survenus, nous avons 15,7 % dans le groupe pembrolizumab versus 23,8 % dans le groupe comparateur, soit un delta de 8,1 points.

Les données de survie globale étaient immatures. Le hazard ratio testé était de 0,72, mais avec une limite supérieure dépassant le 1, à 1,02. À cette date d'analyse, il y a eu peu de décès dans les deux groupes, 10,2 % dans le groupe pembrolizumab versus 14,1 % dans le groupe comparateur.

En termes de tolérance, on avait relevé dans cette étude une incidence d'événements indésirables graves plus élevée dans le groupe pembrolizumab avec une fréquence de 43,6 % versus 28,5 %.

Les conclusions de la commission pour ce produit sont un SMR important, une ASMR de niveau IV et une absence d'ISP.

Le laboratoire a souhaité revenir sur la partie ASMR.

Gwendoline Boyaval.- Bonjour à tous. Je me présente, je suis Gwendoline Boyaval. Je suis aujourd'hui accompagnée d'Olivier Trédan, chef du département de cancérologie médicale au centre Léon Bérard de Lyon. Merci de nous accueillir et de nous donner l'opportunité de vous présenter et de revenir sur les résultats de l'étude KEYNOTE-522.

Nous avons sollicité cette audition auprès de vous pour reconsidérer le niveau d'ASMR de KEYTRUDA dans cette indication. Nous allons revenir sur deux points. Le premier point est le pronostic très défavorable de ce cancer. C'est un cancer de très mauvais pronostic qui est spécifiquement ciblé dans la stratégie décennale de lutte contre le cancer.

Il touche des femmes le plus souvent jeunes, de moins de 40 ans, qui sont en activité, qui ont des enfants en bas âge. C'est un sous-type de cancer du sein qui est le parent pauvre d'innovations, puisque les autres sous-types ont bénéficié d'innovations qui ont révolutionné les pronostics de ces sous-types de cancers. L'enjeu à ce stade de la maladie, comme vous le savez, au stade précoce, est de traiter le cancer, d'éviter une maladie incurable. Le Docteur Trédan va revenir sur ce point avec vous.

Le deuxième point est de donner notre éclairage sur le bénéfice de KEYTRUDA pour éviter la survenue d'une récurrence dans ce cancer agressif. Je laisse la main au Docteur Trédan pour la suite de cette audition.

Olivier Trédan.- Merci de m'avoir convié à cette réunion. Je suis Olivier Trédan, oncologue médical. Je dirige le département de cancérologie au centre Léon Bérard à Lyon. J'ai des liens d'intérêt avec la plupart des laboratoires pharmaceutiques qui ont des produits dans le cancer du sein spécifiquement. Je voulais mettre en perspective l'étude KEYNOTE-522, dont on vient de rappeler les principaux résultats, avec mon activité clinique de cancérologue.

Effectivement, le cancer du sein triple négatif représente environ 10 % à 15 % des cancers du sein et est encore aujourd'hui le cancer du sein avec le plus mauvais pronostic. Il touche des femmes jeunes, généralement non ménopausées, souvent d'âge inférieur à 55 ans, avec généralement des maladies localement avancées et généralement un risque de rechute très important dans les deux ou trois premières années qui suivent le diagnostic.

Je voulais insister sur le fait que ces rechutes métastatiques, donc ces événements dont nous allons parler dans l'étude KEYNOTE-522, sont, pour la très grande majorité, si ce n'est la totalité des cas, des maladies incurables. Le cancer du sein triple négatif métastatique est aujourd'hui une grande cause de mortalité pour ces femmes jeunes. C'est une maladie incurable et la médiane de survie globale dans cette population est inférieure à 1 an et demi.

Quelle est la stratégie thérapeutique pour un cancer du sein triple négatif ? Aujourd'hui, toutes les sociétés savantes et recommandations proposent une chimiothérapie néoadjuvante pour toutes les tumeurs de stade II, c'est-à-dire les tumeurs de plus de 2 centimètres et/ou avec envahissement ganglionnaire.

Il s'agit d'un traitement standard, une séquence de chimiothérapie qui a été décrite dans l'étude KEYNOTE-522, c'est-à-dire une séquence de carboplatine-paclitaxel suivie d'anthracycline, puis de la chirurgie, qui permet à l'issue de cette chirurgie d'avoir le facteur pronostique le plus important, c'est-à-dire une réponse histologique qui est complète ou non.

Ce facteur pronostique est reconnu par toutes les sociétés savantes et par les recommandations comme un marqueur de substitution de la survie sans événement et de la survie globale. C'est-à-dire qu'aujourd'hui, la problématique de la société d'oncologie médicale est bien d'intensifier la chimiothérapie néoadjuvante afin d'obtenir le plus possible de réponses complètes histologiques.

En effet, à nouveau, l'absence de réponse complète histologique est un marqueur de substitution pour un risque d'événement, c'est-à-dire de rechute métastatique ou de décès du patient, d'où le principe de cette étude KEYNOTE-522, qui est d'ajouter l'immunothérapie en plus de cette chimiothérapie standard pour tous les stades II, c'est-à-dire les tumeurs de plus de 2 centimètres et/ou avec envahissement ganglionnaire.

On l'a dit juste avant, il y avait deux critères de jugement principaux, la réponse complète histologique, qui est un marqueur de substitution, et la survie sans événement. Les événements sont à la fois des rechutes locorégionales et des métastases. Le deuxième critère important secondaire et hiérarchisé est la survie globale.

Sur la diapositive suivante, voici les résultats du premier critère de jugement principal, qui vous ont déjà été présentés, avec 50 % dans le bras placebo. Cela correspond exactement à toutes les données que nous avons sur la réponse complète histologique avec une séquence carboplatine-paclitaxel puis anthracycline. C'est assez reproductible d'une étude à l'autre et on est toujours aux alentours de 50 %.

Nous avons donc un gain de plus de 13 % en termes de réponse complète histologique avec l'ajout du pembrolizumab en plus de cette chimiothérapie standard. Le premier critère de jugement principal est donc positif.

Le deuxième critère de jugement principal est donc la survie sans événement. Les résultats sont également statistiquement significatifs en faveur du pembrolizumab. A 3 ans, la survie sans événement est améliorée avec un hazard ratio à 0,63, c'est-à-dire plus de 35 % de diminution du risque relatif d'événement dans les 3 premières années, avec des courbes qui se dissocient et qui continuent à se dissocier. C'est donc très encourageant et de mon point de vue très cliniquement pertinent, puisque plus de 30 % de diminution du risque d'événement, donc potentiellement du risque de métastases, permet probablement à long terme de limiter la mortalité liée à ce cancer du sein triple négatif.

Quels sont les détails de ces événements ? J'insiste sur ces récurrences à distance, autrement dit ces métastases. Dans le groupe placebo, nous avons 13 % d'événements métastatiques qui

signent une maladie incurable avec probablement 100 % de mortalité dans cette population chimiorésistante, qui a rechuté après la chimiothérapie et qui donc est probablement non curable par nos traitements actuels malgré les innovations thérapeutiques récentes. C'est donc 13 % dans le groupe placebo et on descend à 7,7 % avec l'ajout du pembrolizumab, et à nouveau cette différence en termes d'événements à distance me paraît tout à fait cliniquement importante.

On l'a dit, en termes de survie globale, qui est un critère de jugement secondaire hiérarchisé il n'y a pas de différence statistiquement significative à ce jour, avec des événements qui ne sont pas matures, 10 % à 14 % des événements attendus pour l'ensemble de cette population. Les événements se passent dans les 3 à 4 premières années qui suivent la chirurgie. Nous obtiendrons donc des résultats dans le futur. En attendant, le hazard ratio est à 0,7, encourageant mais non statistiquement significatif. À nouveau, si tous les événements évités grâce au pembrolizumab permettent de se maintenir dans le temps, nous aurons un bénéfice en survie globale à la fin de cette étude.

On a un peu parlé des effets secondaires. L'immunothérapie est une famille de médicaments que les oncologues médicaux connaissent de plus en plus. Nous avons déjà accès au pembrolizumab en situation métastatique. Il nécessite essentiellement un surcroît de surveillance, essentiellement de surveillance biologique, avec des syndromes dysthyroïdiens, et de surveillance clinique, notamment sur les aspects gastro-intestinaux, avec des syndromes dysimmunitaires, mais pas de surtoxicité liée directement à la chimiothérapie. C'est donc une surveillance que l'on doit apprendre à gérer, avec des effets secondaires tout à fait aisés à prendre en charge en routine.

Voici, sur cette diapositive suivante, les trois points que je voulais soulever avec vous. Je voulais insister sur :

- cette maladie particulière, rare, du cancer du sein triple négatif, avec des tumeurs proliférantes, généralement chimiosensibles mais avec un très haut risque de rechute à court terme ;
- la nécessité d'escalader la chimiothérapie dans les stades II et III de cette maladie ;
- le fait que l'ajout du pembrolizumab permet d'augmenter le taux de réponse complète histologique, d'améliorer la survie sans événement, et de mon point de vue améliorera la survie globale dans le futur.

Je vous remercie de votre attention.

Gwendoline Boyaval. - Pour conclure, compte tenu :

- de l'éclairage du Docteur Trédan et de la démonstration dans notre étude en double aveugle d'une supériorité de KEYTRUDA sur deux co-critères principaux cliniquement pertinents, à savoir la réponse histologique complète et la survie sans événement avec un bénéfice majoritairement porté par la diminution du risque de métastases à distance, qui permet ainsi d'éviter l'évolution vers une maladie qui deviendrait incurable ;

- de notre profil de tolérance qui est acceptable et gérable ;

nous sollicitons aujourd'hui la commission pour reconsidérer le niveau d'ASMR qui a été initialement attribué à KEYTRUDA. Nous revendiquons une ASMR de niveau III dans cette extension d'indication de KEYTRUDA au stade précoce de la prise en charge du cancer du sein triple négatif. Nous vous remercions pour votre attention et nous restons à votre disposition pour toutes questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. Effectivement, nous avons déjà pris en compte une partie de cette amélioration. La question est de savoir effectivement où nous mettons le niveau avec les données actuelles. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. J'ai une remarque qui poursuit celle faite juste auparavant. L'ASMR III est en général réservée aux démonstrations robustes d'amélioration de mortalité globale. C'est ma remarque.

J'avais deux questions. Pourquoi, dans cet essai, les stades T1b, N1 et N2 ont-ils été exclus ? Deuxièmement, dans l'endpoint co-principal, il y a une contribution des décès. En fait, quand on regarde les deux colonnes, il y a une petite surmortalité initiale. Je voulais avoir des commentaires sur cette petite surmortalité initiale, qui ne préjuge pas après d'un bénéfice à plus long terme à démontrer de manière robuste.

Olivier Trédan.- Je vais me permettre de répondre. Concernant la première question, effectivement, les T1 sont généralement des tumeurs opérables facilement. Ce sont des tumeurs de moins de 2 centimètres. Les recommandations sont de les opérer d'emblée et donc de faire de la chimiothérapie adjuvante postopératoire. Dans cet essai, effectivement, c'était essentiellement les T2, ce qui correspond à notre pratique puisqu'on recommande tous de faire de la chimiothérapie néoadjuvante à partir de 2 centimètres ou alors à partir d'un gros envahissement ganglionnaire clinique initial.

Pour la deuxième question concernant la surmortalité initiale, je n'ai pas de preuve scientifique et je donne juste mon impression de clinicien. Malheureusement, nous avons parfois affaire à des maladies très chimiorésistantes, parfois chimioréfractaires, avec des maladies qui poussent très vite. C'est la caractéristique de ces cancers du sein très proliférants. On peut imaginer que ces tumeurs chimiorésistantes soient également immunorésistantes, voire avec des proliférations activées par la modulation du système immunitaire du patient par l'immunothérapie.

Comme cela a été déjà constaté dans certaines pathologies, notamment les cancers bronchiques avec des évolutions très rapides des maladies métastatiques sous immunothérapie, il n'est pas exclu que dans certains sous-types rares de cancer du sein triple négatif, on ait de l'immunothérapie qui aggrave la prolifération des métastases. Ce sont des patients qui n'ont pas été traités en situation métastatique par l'immunothérapie, puisqu'elles l'avaient déjà reçue en situation adjuvante. Voilà mes explications sans que j'en aie une démonstration scientifique.

Gwendoline Boyaval.- Je voulais revenir sur ce point. Votre question porte sur ce tableau, Monsieur Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'est cela, d'autant plus qu'on retrouve cela dans d'autres situations d'immunothérapie adjuvante, en particulier dans les cancers du poumon.

Gwendoline Boyaval.- Nous avons deux fois plus de patients dans le bras pembrolizumab et les pourcentages sont de 1,9 % versus 1,5 %.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, mais c'est +0,3 %. Il y a quand même un petit delta. Je n'ai pas parlé d'hécatombe, mais d'une petite surmortalité.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai entendu le Docteur Trédan dire que la survie sans événement était maintenant un critère de substitution par rapport à l'overall survival. Est-ce que je peux avoir confirmation de ce point ? C'est très dur à obtenir. Si méthodologiquement on veut être correct, il faut établir une corrélation au niveau des patients dans des études de cohorte. Par thérapeutique, dans une maladie donnée, dans un sous-groupe extrêmement particulier, il faut pouvoir faire des études de corrélation avec des critères qui sont extrêmement durs. Ce sont les travaux de Buyse. Je ne pense pas que cela ait été établi dans le cancer triple négatif dans cette molécule particulièrement.

Olivier Trédan.- La plupart d'entre nous, quand nous parlons de chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein, nous asseyons nos décisions sur la méta-analyse de la FDA, dite méta-analyse de Cortazar, qui a poolé tous les essais en données individuelles en situation néoadjuvante. C'était bien évidemment avant l'ère du pembrolizumab.

Il n'empêche que cette méta-analyse commandée par la FDA avait mis en évidence, particulièrement pour les cancers du sein triple négatif, une corrélation qui en tout cas a été validée par la FDA comme critère de substitution de la réponse complète histologique par rapport à la survie sans événement. Ce n'est pas le cas pour tous les sous-types de cancer du sein. Ce n'est effectivement pas le cas pour les cancers luminaux, qui expriment les récepteurs aux hormones. C'est le cas pour la maladie avec surexpression de HER2 et pour le cancer du sein triple négatif.

Je vous accorde néanmoins que les travaux de Marc Buyse n'ont pas été réalisés spécifiquement dans le cancer du sein triple négatif, puisqu'on considère tous que comme la FDA a validé ce critère de substitution avec cette méta-analyse de plusieurs milliers de patients — je ne me souviens plus exactement le nombre —, on a considéré que c'était désormais acquis pour nous.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci beaucoup pour cette excellente réponse. J'insiste sur le terme « excellent ». Quand on regarde les critères de la FDA pour la surrogacy, ce sont des critères extrêmement lâches. Je ne connais pas ce point particulier, mais si vous allez sur la liste, on voit qu'il y a beaucoup de choses qui sont retenues par la FDA sans validation extrêmement conservatrice.

Olivier Trédan.- Je vous l'accorde.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ?

Je n'en vois pas. Nous vous avons entendu. Nous allons maintenant vous demander de vous déconnecter. Nous vous remercions de cette présentation. Nous allons rediscuter de votre dossier et prendre une décision. Merci. Pardon, je vois Hugues Blondon qui a encore une question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. C'est une question qui peut s'adresser à vous, Monsieur Trédan. Actuellement, dans la stratégie thérapeutique, les patientes qui ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant par chimiothérapie seule et qui récidivent bénéficient-elles d'immunothérapie par pembrolizumab ou une autre immunothérapie ?

Olivier Trédan.- Effectivement, les patientes qui durant les années précédentes n'avaient pas d'immunothérapie en situation néoadjuvante-adjuvante en reçoivent grâce à l'accès précoce du pembrolizumab en situation métastatique, uniquement lorsque le CPS – c'est-à-dire un score d'expression du PD-L1 – est positif. Aujourd'hui, grâce aussi à l'accès précoce, la majorité si ce n'est la quasi-totalité des patientes françaises bénéficient du pembrolizumab en situation néoadjuvante. Il n'y a pas de biomarqueur établi pour l'utilisation du pembrolizumab, donc on traite toutes les patientes avec du pembrolizumab quel que soit le CPS dans le cadre de l'accès précoce.

Il y a maintenant plus de 1 500 patientes françaises qui ont reçu du pembrolizumab, avec des données qui ont été présentées par l'Institut Curie à notre dernier congrès de San Antonio la semaine dernière qui montrent le même taux de réponse complète histologique que dans l'étude KEYNOTE-522. Nos patientes françaises, grâce à l'accès précoce, ont ce taux assez spectaculaire de réponse complète histologique au-delà de 65 %.

Effectivement, vous soulevez une question importante. À partir du moment où elles ont reçu du pembrolizumab en situation néoadjuvante et adjuvante, on ne sait pas comment il va falloir les traiter en situation métastatique, mais à nouveau, l'idée est vraiment d'éviter la rechute métastatique. Ce sera pour nous une problématique de les traiter en phase métastatique, mais cela reste une situation palliative. C'est un point important, mais qui nécessitera d'autres études pour probablement potentialiser cette immunothérapie.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est là que les données de survie globale sont intéressantes, parce qu'elles tiennent compte des lignes ultérieures.

Olivier Trédan.- Il faudrait voir, en situation métastatique, par quels traitements ont été prises en charge ces patientes de l'étude KEYNOTE-522. Cela risque d'être très hétérogène. C'était des patientes essentiellement nord-américaines, européennes et donc françaises. Il est possible qu'une partie d'entre elles aient reçu de l'immunothérapie en situation métastatique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup. Nous vous demandons de vous déconnecter. Bonne soirée.

(Gwendoline Boyaval et Olivier Trédan quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Avez-vous des éléments ou des arguments pour changer notre vote de la dernière fois ? Effectivement, nous avons soulevé tous ces points. Concernant la

survie globale, je me rappelle que Julien nous avait bien précisé que nous aurions les résultats de la survie globale de manière largement différée.

C'était entre une ASMR III et une ASMR IV suivant que l'on prenait en compte les résultats tels qu'ils sont maintenant ou la présomption de l'efficacité sur la survie globale. Avez-vous des commentaires supplémentaires à faire ? Je ne vois personne qui veuille prendre la parole. Nous votons entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Il y a 18 voix pour le maintien de l'avis.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.

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