



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 2023

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. Examen extension d'indication : KEYTRUDA 25 mg/mL (Carcinome à cellules rénales (CCR)) (pembrolizumab) (CT-20032) MSD FRANCE

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à KEYTRUDA dans une nouvelle indication. Notre chef de projet va le présenter. Patrick Dufour sera notre expert externe et Julien, notre expert interne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription de KEYTRUDA sur la liste collectivité en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post-néphrectomie ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

Les revendications du laboratoire sont les suivantes : un SMR important, une ASMR II dans la stratégie, un ISP et une place dans la stratégie en tant qu'unique traitement actif adjuvant dans le carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post-néphrectomie avec ou sans résection des lésions métastatiques.

Avant de rentrer dans l'étude, un mot sur la population. Celle-ci est définie par les risques de récurrence intermédiaires et/ou élevés, qui sont eux-mêmes définis de façon assez hétérogène sur le plan de la classification TNM et du grade histopathologique de Fuhrman. On notera que les critères d'inclusion prenaient en compte uniquement le carcinome à cellules claires, qui représente 80 % des carcinomes à cellules rénales, mais pas les types tubulo-papillaires et chromophobes, pourtant bien inclus dans l'ATM précédemment cités.

Pour cette évaluation, on dispose de l'étude KEYNOTE-564 de phase III de supériorité randomisée en double aveugle, avec stratification selon la présence de métastases, de performances status et la région géographique, comparant la monothérapie pembrolizumab versus placebo :

- Le critère de jugement principal était la survie sans maladie définie comme le délai entre la randomisation et la première récurrence locale ou l'apparition de métastases ou décès toutes causes.
- Les résultats sont significatifs au regard de ce critère avec un hazard ratio à 0,68 et une médiane de survie non atteinte.

Les résultats sont confirmés en seconde analyse réalisée six mois plus tard. Ils sont donc à titre exploratoire.

- Pour ce qui est de la survie globale, critère secondaire hiérarchisé, on ne dispose pas de données matures puisque le nombre d'événements était beaucoup trop faible par rapport à ce qui était attendu en première et en seconde analyse.
- La qualité de vie était exploratoire et n'a pas été examinée plus que cela. La durée de suivi de l'étude est approximativement de 24 mois dans les deux groupes.

- Les effets indésirables sont de la même nature à ce qui est connu du pembrolizumab, avec notamment asthénie, diarrhée, prurit, arthralgie, dysthyroïdie et éruption cutanée. Pour ce qui est des effets indésirables graves, on note dans le groupe traitement : insuffisance rénale aiguë, insuffisance surrénalienne, pneumonie, colite et diabète à acido-cétosique.

Au final, on a un essai de phase III de qualité, avec un critère de jugement principal cliniquement pertinent, néanmoins intermédiaire, avec des données de survie globale immatures et une AMM plus large que la population évaluée dans l'étude puisqu'on n'a pas les deux autres sous-types histologiques. Une population à haut risque de rechute mais hétérogène, avec une hétérogénéité aussi dans la prise en charge puisque la résection des métastases était soit synchrone, soit métachrone, c'est-à-dire avec résection dans l'année qui suivait.

Pour la suite de l'examen de ce dossier, on a une contribution de patients, et les contributions des Docteurs Péron et Dufour à qui je laisse la parole.

M. le P^r DUFOUR.- Beaucoup de choses ont déjà été dites dans la présentation précédente. Le fait que ce type histologique à cellules nucléaires est le plus fréquent puisque c'est 85 % des cas actuellement. Dans la stratégie d'abord, la plupart des formes se présentent non métastatiques dans ce type de cancer. Dans ses formes localisées, le traitement essentiel et qui peut suffire à lui-même, c'est la chirurgie qui est une néphrectomie radicale ou partielle selon la présentation de la tumeur. Tout cela est discuté en réunion collégiale. Au terme de cette chirurgie, l'attitude consensuelle hors essais thérapeutiques est une attitude de surveillance active, c'est-à-dire avec des examens cliniques et une imagerie environ tous les six mois avec un scanner ou une IRM.

Dans cette étude, ils ont pris des facteurs pronostics de risque de récurrence avec trois types reconnus : un risque intermédiaire élevé et un risque élevé qui ont été détaillés tout à l'heure. Il faut mettre à part un risque élevé, mais ce n'est pas la même chose. Ce sont des patients métastatiques pour lesquels la tumeur primitive a été enlevée, de même que la métastase soit synchrone, soit métachrone, mais c'est différent. Une métastase qui arrive dans l'année suivante, ce n'est pas le même pronostic que ce qui était auparavant. Ce sont les trois qui ont été inclus dans l'étude.

Vous avez également les survies pour ces patients :

Ceux qui ne répondent pas aux critères, ce sont les risques faibles, 95 % de survie à cinq ans. Il n'y a pas d'indication à traitement complémentaire.

- Pour les autres, plus le risque est important, plus le facteur de risque est élevé, plus la survie à cinq ans est faible. 66 % pour les facteurs de risque intermédiaire ou élevés et 39 % pour les risques élevés en ayant en tête qu'une forme métastatique, ce n'est pas très brillant, malgré des résultats qui ont complètement été bouleversés ces derniers temps par les nouvelles thérapeutiques.

La question est de savoir quels étaient les traitements adjuvants qui ont été tentés jusqu'à cette étude. Il y a deux grands aspects. Il y a ceux qui marchent dans les formes métastatiques

avec des résultats qui ont déjà été vues à plusieurs reprises en commission de transparence, avec la transformation du pronostic dans les formes métastatiques avec des ITK qui sont des anti-angiogéniques :

- Un essai avec le pazopanib de phase III versus placebo ne montrait pas de gain en survie sans récurrence, ni en survie globale, mais plus de toxicité, ce qui fait qu'il n'a pas eu d'indication.
- L'axitinib, c'est l'essai ATLAS, phase III versus placebo, également négatif pour les deux critères, mais toujours avec une toxicité plus importante.
- L'essai phase III ASSURE qui compare sorafenib sunitinib placebo avec un nombre important de patients et avec une DFS guère différente entre les trois bras. Chez les patients à risque élevé, le gain atteignait la significativité pour le sunitinib. Le sunitinib a donc été autorisé par la FDA aux États-Unis dans cette indication, mais elle n'est pas approuvée en France. Il n'y a pas de traitement de ce type approuvé en France.

À l'inverse, on sait que l'immunothérapie marche dans les formes métastatiques :

- Des essais ont été effectués avec une association nivolumab/ipilimumab versus placebo, et une autre association atézolizumab versus placebo, avec pas de résultat significatif, tant en ce qui concerne la survie sans maladie, que ce soit pour l'atézolizumab donné en adjuvant, soit pour l'association nivolumab/ipilimumab donnée en péri-opératoire, donc des résultats négatifs pour ces deux types de produits qui pourtant marchent bien en phase métastatique.
- Dans l'étude présentée tout à l'heure, il y a 96 patients. Il faut noter dans les facteurs de stratification qu'il n'y avait pas de stratification sur le score CPS, c'est-à-dire sur les cellules immunocompétentes. Il y a des résultats dans le sous-groupe, mais cela ne faisait pas partie des critères.

Quand on regarde les différents groupes de patients en fonction des facteurs de risque, énormément de patients sont de risques intermédiaires ou élevés, c'est l'immense majorité. Des risques élevés, il n'y en a pas beaucoup. Des risques avec résection de métastases hépatiques extrêmement faibles, autour de 50 patients. Il est très difficile de tirer des conclusions, même si dans les sous-groupes, cela apparaît mieux, mais je crois qu'il faut être prudent.

Diapositive suivante, ce sont les résultats qui ont été présentés précédemment. J'ai pris la deuxième analyse, la dernière qui montre un gain significatif en ce qui concerne la survie sans récurrence avec les deux courbes qui sont bien séparées et qui restent séparées au cours du temps. Par contre, sur la survie globale, les données ne sont pas matures. Il semble que la courbe de survie globale avec le pembrolizumab soit meilleure que le placebo, mais il faut une prudence absolue. Il faut savoir que c'est un cancer pour lequel il peut y avoir des récurrences extrêmement tardives. C'est comme dans le cancer du sein hormono-dépendant. Dans le cancer du rein, on peut avoir une rechute 10, 15, 20, 30 ans après. Sur les résultats à long terme, il faut être prudent. Ces gains de survie sans récurrence sont importants. C'est un delta qui n'est pas fantastique, de l'ordre de 10 à 15 % selon le moment où l'on se place, mais c'est

ce qui est observé dans le sein en adjuvant par exemple. C n'est pas rien et c'est le seul qui le présente.

En termes de toxicité, la toxicité est plus importante avec le produit qu'avec le placebo :

- Si on regarde les événements indésirables, je m'attarde surtout aux grades 3 à 5 liés au traitement. Ils sont de 18 % dans le bras pembrolizumab versus 1,2 % dans le bras placebo.
- Les événements graves, 20 % versus 11,5 %.
- Les arrêts de traitement, 21 % dans le bras pembrolizumab et 2 % dans le bras placebo.

Il y a une toxicité notable, celle qui est retrouvée habituellement.

En ce qui concerne les événements d'intérêt particulier :

- Des problèmes thyroïdiens. Il y en a plus dans le bras pembrolizumab que dans l'autre où il n'y en a presque pas, mais ce sont dans l'immense majorité des cas des toxicités faibles, de grade 1 ou 2.
- Il y a eu deux décès dans un bras, un décès dans l'autre sur des problèmes de pneumopathie, mais qui n'ont pas été rapportés aux médicaments par les investigateurs.

Je n'ai pas repris les données de qualité et de vie. Je trouve qu'elles ne sont pas trop mal faites parce que souvent, on les met de côté. Trois échelles internationales en ont fait. C'est un essai en double aveugle. Les patients ont bien répondu. Les patients qui reçoivent le pembrolizumab sont un peu moins bien que ceux qui vont le placebo, mais il n'y a pas de différence significative.

En synthèse :

- C'est une étude de bonne qualité, de phase III randomisée, double aveugle, avec un effectif important, 496 patients.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont clairs. Le design de l'étude est relativement simple.

Il faut noter que l'âge médian des patients dans l'étude est de 60 ans, alors que l'âge médian habituel de cette pathologie est de 65 ans.

- Le comparateur, dans l'état actuel des choses, est recevable parce qu'il n'y a pas de comparateur à approuver.
- Il existe une amélioration de la survie sans progression de près de 10 % à deux ans, mais les données de survie globale ne sont pas matures.

- Il existe une tendance non significative avec toutes les règles de prudence que j'ai données, en particulier le risque de rechute tardif.
- Il y a un point d'interrogation : Pourquoi c'est négatif avec les autres inhibiteurs de checkpoint ? Ce serait possible pour celle-là. Je n'ai pas d'explication. Les résultats des autres études sont assez succincts.
- On n'a pas les résultats selon le taux de CPS. On a des études en sous-groupe, mais ce n'est pas un facteur stratifié. Il semble, dans ces études en sous-groupe, que les patients avec un CPS > 1 ont un bien meilleur résultat que ceux qui ont un CPS < 1. Le résultat semble à peu près nul. On peut se poser la question, mais cela n'a pas été stratifié sur ce plan.

Globalement, des points d'interrogation subsistent. C'est la seule étude qui ait démontré un gain en survie sans récurrence dans ce type de cancer. On n'a pas les données de survie globales. Pour moi, en traitement adjuvant, avoir un gain en survie sans récurrence pour un patient est un élément extrêmement important, même si *in fine*, la survie globale n'est guère différente. Savoir qu'on est en survie sans récurrence, que la maladie n'est plus apparente, en termes psychologiques et de qualité de vie, c'est nettement mieux. C'est un élément qui me paraît indiscutable, mais qui peut être discuté par d'autres.

Pour moi, c'est un SMR important. Le laboratoire demande une ASMR II. Cela me paraît complètement démesuré. On est dans une situation où on a un gain significatif et il n'y a pas d'alternative. Une ASMR III ne me choquerait pas. L'ISP, je ne vois pas l'intérêt. La cible qu'ils ont proposée me paraît également acceptable.

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Merci Patrick. Julien.

M. le D^r PÉRON. - Je vais essayer d'aller vite parce que sur l'étude en elle-même, je n'ai pas de choses à rajouter par rapport à ce que vient de présenter Patrick. Les résultats de cet essai sont encourageants, avec une survie sans maladie et une survie sans métastase qui sont bien améliorées par le pembrolizumab.

Je vais réinsister sur le paysage global de l'immunothérapie dans le cancer du rein. Trois essais ont été présentés ayant évalué l'immunothérapie en adjuvant dans le cancer du rein :

- L'essai IMmotion évaluait l'atézolizumab avec des critères d'inclusion très proches de ceux de l'étude que nous évaluons aujourd'hui. L'essai était rigoureusement négatif avec des courbes de survie globale et de survie sans récurrence parfaitement superposées. Jusque-là, on peut se dire OK, ce ne sera pas la première fois que le pembrolizumab montre des résultats différents et inférieurs aux autres immunothérapies.
- L'essai PROSPER évaluait le nivolumab avec une cure néoadjuvante, puis un traitement adjuvant. Il y avait une différence fondamentale qui était que les critères d'inclusion étaient beaucoup plus larges, avec des patients à moindre risque de rechute inclus. Cet essai était négatif avec des courbes superposées, mais on pouvait le mettre sur le compte de la différence des critères d'inclusion.

- L'essai CHECKMATE-914 qui évaluait l'association ipilimumab/nivolumab. Cela constitue un des standards thérapeutiques de première ligne des cancers du rein métastatiques. Cette fois-ci, les critères d'inclusion étaient à peu près les mêmes que dans l'étude que nous évaluons. Cet essai est également négatif en survie sans récurrence, ce qui me semble difficile à expliquer. Il y a quelques différences dans les critères de l'inclusion, mais cela me semble peu à même d'expliquer cette hétérogénéité. Il y avait également des patients métastatiques dans les essais qui ont évalué les autres immunothérapies. Ce n'est pas là que réside l'explication. Néanmoins, le dossier est comme il l'est, comme l'a conclu Patrick.

Quand on s'intéresse qu'au dossier du pembrolizumab, c'est un essai clairement positif sur un critère de jugement pertinent. C'est un critère de jugement intermédiaire. Ce n'est pas un *surrogate* reconnu de la survie globale dans cette situation. Il n'y a jamais eu d'essais qui ont démontré un bénéfice en survie globale dans cette situation, d'où la difficulté d'avoir une évaluation de la *surrogacy* et les critères de jugement.

Il me semble légitime d'espérer un bénéfice en survie globale par rapport aux données précoces que nous avons actuellement. Pourquoi ? Premièrement, du fait du mécanisme d'action d'immunothérapie. Les bénéfices en survie sans progression en adjuvant se retranscrivent en bénéfice en survie globale du fait qu'il y a une démonstration d'un bénéfice en survie sans métastase et que les courbes de survie globales vont plutôt dans le bon sens, même si on est très loin de données matures et de la significativité statistique.

La démonstration n'est néanmoins pas faite, mais cela encourage plutôt à prescrire le médicament avec une présomption de bénéfice en survie globale. Il y a une toxicité du traitement. Il faut signaler que la toxicité du pembrolizumab aux monothérapies est bien inférieure à celle des standards de première ligne métastatiques, soit l'immunothérapie associée à un antiangiogénique, soit une double immunothérapie. C'est à prendre en considération.

Ma proposition, compte tenu de l'absence de démonstration pour l'instant du bénéficiaire en survie globale, ce serait de rester sur une ASMR IV, un SMR important et une absence d'ISP.

M. le P^r CLANET, pour la HAS. - Merci Julien. La contribution de l'association, Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY. - L'association ARTuR est une association pour la recherche sur les tumeurs du rein. Elle se présente comme une association de patients, mais je les appelle plutôt des associations hybrides parce que dans le bureau, on trouve des patients et des professionnels de santé. Elle a une caractéristique. Elle a été rédigée par un ou des médecins qui parlent de patients. C'est une première. Néanmoins, je peux vérifier sur le site s'ils ont une véritable activité de support aux patients et d'information, mais je tenais à le montrer. Il y a 130 adhérents.

- La méthode utilisée pour remplir le questionnaire est de contacter nos patients.
- Impact de la maladie, c'est la détresse psychologique qui ressort. En plus, il parle de patients à fort risque de récurrence.

- Impact physique, sont cités : la fatigue, le syndrome mains-pieds, les diarrhées.
- Sur la partie psychologique, il y a la réduction des activités sociales, la peur de la récurrence et l'absence de projection d'avenir, avec cette crainte que les traitements actuels ont une durée limitée dans le temps.
- Ils signalent que la moyenne d'âge a tendance à baisser.

Il y a du verbatim de patients, le nombre n'est pas donné, mais je pense que ce sont des patients. Ils disent que pour un traitement adjuvant, la contribution présente une perception d'un rapport bénéfice-risque favorable et que les effets positifs ressortent pour le moment puisque aucun médicament ne peut être comparé. Ils reviennent très rapidement sur KEYNOTE en disant que pour un tiers des patients, la maladie n'évolue plus avec le traitement par rapport au placebo et que les effets indésirables sont acceptables. Ils citent une activité physique adaptée et un impact psychologique positive. Au final, c'est une attente d'avoir ce nouveau médicament dans l'arsenal thérapeutique.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci Jean-Pierre. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Vous avez été particulièrement clairs.

M. le P^r DUFOUR.- Je pourrais poser une question à Julien à propos de l'étude de nivolumab/ipilimumab, est-ce que tu as des données sur le taux de CPS ? Dans cette étude, les CPS < 1, on a l'impression que cela ne marche pas. Il y a peut-être une répartition différente ou tu n'as pas les données. Je ne les ai pas trouvées.

M. le D^r PÉRON.- Laisse-moi regarder.

M. le P^r DUFOUR.- C'est perturbant.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- En attendant que Julien regarde, Clémence.

M^{me} D^r BASSE.- Le laboratoire demande une ASMR II. On a un bénéfice en survie sans progression pour l'instant, pas en survie globale. La discussion va plutôt vers une ASMR IV. Je pense que c'est la vraie question. Une ASMR IV me paraît appropriée. Une ASMR II, c'est trop. Le SMR est important, oui. On a un bénéfice en survie sans progression. Comme cela a été dit par Patrick, c'est important, mais on ne peut pas aller au-dessus de l'ASMR IV.

M. le D^r PÉRON.- J'ai repris les données présentées puisque c'est une présentation à l'ESMO. Ils n'ont pas présenté les données selon le statut CPS.

M. le P^r DUFOUR.- C'est la seule question qui pourrait peut-être expliquer ces résultats divergents. Une ASMR IV ou III, on est en adjuvant. Les données de survie, il faut attendre très longtemps, surtout dans des pathologies où il y a des rechutes tardives. J'étais plus sur une ASMR III dans la mesure où on n'a rien d'autre à proposer et qu'il y a une amélioration quand même significative. Une ASMR IV est audible, ce n'est pas scandaleux. Une ASMR II le serait, par contre.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Patrick, on te remercie. Sur ce commentaire qui va nous aider, on va discuter et voter. Bonne soirée, Patrick.

Si on est cohérent avec ce qu'on a dit il y a quelques minutes, c'est plutôt une ASMR IV qu'une ASMR III dans le contexte. Je ne sais pas faire d'autres commentaires sur le sujet ou si on vote d'emblée. Je vous propose de voter ISP, SMR et ASMR.

Un chef de projet, pour la HAS.- On a une proposition à vous faire est de voter que le type histologique à cellules claires est à mentionner dans l'indication par rapport aux tubulo-papillaires et chromophobes étant donné qu'en critère d'inclusion, c'étaient les cellules claires. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Julien.

M. le D^r PÉRON.- C'est compliqué dans le sens où on ne le fait pas d'habitude. Néanmoins, la pratique consiste à considérer différemment les cellules claires des non-cellules claires. Je me pose la question pourquoi le faire là alors qu'on ne le fait pas d'habitude en phase métastatique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je crois que cela a déjà été réalisé, Caroline a levé la main.

M^{me} DESSAUCE.- Cela a été fait pour tous les produits en phase métastatique. Justement, on vous proposait de faire de la même façon en faisant insuffisant dans les autres histologies, mais suffisant uniquement pour les cellules claires.

M. le D^r PÉRON.- Je mélangeais avec les AMM. C'est les AMM qui disent cellules rénales. On est bien d'accord pour faire comme d'habitude. Encore une fois, cela rejoint la pratique. En pratique, on différencie selon si on est cellules claires et non cellules claires, donc aucun problème pour le rajouter.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On vote ISP, SMR dans le contexte du carcinome à cellules claires, ASMR dans ce contexte et en miroir, un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants.

- ISP : 20 voix contre, 2 pour
- SMR important : 22 voix
- ASMR IV : 22 voix
- Miroir insuffisant : 22 voix

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci beaucoup.