



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 janvier 2023

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 de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne) (CT AP-163) - Examen – MSD France - Post-AMM - Renouvellement

M. COCHAT, Président.- On passe à KEYTRUDA.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous examinerez une demande de renouvellement d'accès précoce post-AMM de la spécialité KEYTRUDA, pembrolizumab, 25 mg par milligrammes par millilitres en solution à diluer pour perfusion. Le docteur Hugues Blondon a expertisé ce dossier et son rapport écrit sera présenté à travers les diapositives.

Pour rappeler quelques éléments de contexte, KEYTRUDA a obtenu son AMM centralisée le 24 juin 2021 dans l'indication en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, indiquée dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS supérieur à dix.

Pour rappel, le laboratoire a déposé une demande d'inscription sur la liste des collectivités. Lors de l'examen de la commission et un passage en audition le 15 décembre 2021, la CT a conclu à un SMR important dans une sous-partie de l'indication, et à une ASMR III dans le périmètre de remboursement par rapport à la chimiothérapie, seule dans le traitement de première ligne.

Le collège de la HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce post-AMM le 30 mars 2022 pour une durée de douze mois. Le laboratoire revendique un maintien des conclusions portant sur la précédente autorisation d'accès précoce post-AMM, avec une validité de l'ensemble des critères.

Pour rappel, le dossier repose principalement sur l'étude pivot, KEYNOTE 590, une étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée en un, en double aveugle, évaluant le pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de cisplatine et de fluoropyrimidine par rapport à la chimiothérapie seule chez 749 patients ayant un cancer de l'œsophage ou un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne de type **Siewert I** et HER-2 négatif.

Les critères de jugement principal de cette étude étaient la survie globale et la survie sans progression. L'étude pivotale avait montré un bénéfice de quatre mois de survie globale médiane par rapport à la chimiothérapie de référence. Pembrolizumab a également montré un bénéfice en termes de survie, sans progression de deux mois. Les données du critère de jugement secondaire ainsi que les données de qualité de vie étaient exploratoires.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance était marqué par un surcroît de toxicité des événements indésirables de grade III à V, de 85,9 % versus 83,2 % dans le groupe

chimiothérapie, donc légèrement supérieure dans le groupe pembrolizumab. La survenue de réactions indésirables d'origine immunologique a été rapportée.

Dans le cadre de ce renouvellement d'accès précoce post-AMM, nous avons reçu les données du rapport de synthèse du PUT-RD. La période concernée est celle du 7 avril 2022 au 14 septembre 2022, donc une période de six mois. Sur 203 demandes d'accès précoce, 174 patients étaient éligibles et ont été exposés au traitement. La majorité des patients étaient de sexe masculin. L'âge médian est de 68 ans.

Sur le profil des patients, les patients sont globalement similaires à ceux de l'étude KEYNOTE 590, mais avec quelques différences, notamment en termes d'âge et le stade du cancer. Là, on retrouve un peu plus de patients avec un stade localement avancé, non résécable que dans l'étude (*inaudible coupure connexion 0.34.24 – 0.34.45*) accès au traitement, et environ un tiers de patients avaient reçu un traitement antérieur, consistant principalement en traitement néoadjuvant ou peropératoire. Les prescriptions sont globalement conformes aux indications.

Dans le rapport de synthèse, on a 10 patients qui ont interrompu le traitement.¹⁰ La cause était le décès dans 7 cas, et la progression de la maladie dans 3 cas. Trois cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur cette période, ils comprenaient 6 effets indésirables qui étaient tous graves, notamment un décès. C'est un patient décédé spontanément après un jour de traitement. La cause du décès n'est pas connue.

M. COCHAT, Président.- Je ne t'entends pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit de la fin de la présentation. Maintenant, je vous laisse débattre sur le renouvellement de cet accès précoce. Excusez-moi.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? En droit commun, il était important, III, mais en négociation, je pense, encore actuellement. Vous verrez qu'on a d'autres dossiers comme cela ce matin.

OK. S'il n'y a pas de commentaire particulier, le bureau était favorable au renouvellement de l'accès précoce. Je vous propose de voter pour ou contre le renouvellement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 18

Contre : 0

Abstention : 2

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 18 voix pour le renouvellement et 2 abstentions.

M. COCHAT, Président.- Merci.