



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. KIMMTRAK - Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à KIMMTRAK.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'inscription de KIMMTRAK, le tébentafusp, 100 microgrammes par 0,5 millilitre, qui est une solution à diluer pour perfusion, à l'hôpital, dans l'indication suivante. KIMMTRAK est indiqué en monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène HLA-A* 01 : 01. Pour rappel, KIMMTRAK a bénéficié d'une ATU et d'un accès compassionnel préalable puis d'un accès précoce depuis la décision de la HAS de janvier 2022. Il a obtenu une AMM en avril 2022 dans la même indication que l'accès précoce. Dans le cadre de cette demande d'évaluation, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR II dans la stratégie et un ISP.

Concernant les données disponibles, le laboratoire a déposé l'étude IMCgp100-202. C'est une étude de phase 3, de supériorité, randomisée en ouvert qui a comparé KIMMTRAK versus le traitement au choix de l'investigateur, qui pouvait être le pembrolizumab, l'ipilimumab ou la dacarbazine utilisée en hors AMM. Dans cette étude, 578 patients HLA positifs et atteints de mélanome uvéal métastatique ont été inclus. Le critère de jugement principal était la survie globale.

La médiane de survie globale a été de 21,7 mois dans le groupe KIMMTRAK versus 16 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 5,7 mois en faveur de KIMMTRAK. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient la survie sans progression et le taux de réponse objective. Les médianes de survie sans progression étaient de 3,3 mois versus 2,9 mois, soit un gain absolu de 0,4 mois en faveur de KIMMTRAK. Les taux de réponse objective étaient de 9,1 % versus 4,8 %.

La qualité de vie était exploratoire dans cette étude.

Le profil de tolérance a été marqué par la survenue de syndromes de relargage des cytokines dans le groupe KIMMTRAK avec un pourcentage de 89 %, dont seulement 0,8 % de grade III, versus 2,7 % de syndromes de relargage des cytokines dans le groupe comparateur.

Le pourcentage d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 était de 54 % versus 36 %. Les plus fréquemment rapportés étaient des troubles cutanés de type rash et des éruptions maculopapuleuses dans le groupe KIMMTRAK, et une hypertension artérielle. Dans cette étude, aucun décès n'a été lié à un effet indésirable selon l'investigateur.

Le laboratoire a également déposé des données d'utilisation dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM. Il a déposé le rapport de synthèse qui couvre la période du 30 mars 2022 au 31 août 2022. Au total 37 patients ont été inclus dans l'accès précoce pré-AMM depuis mars 2022, et 28 patients ont été inclus dans l'accès précoce post-AMM depuis septembre 2022. Les données disponibles concernent 31 patients qui ont été inclus dans le cadre de l'accès précoce

pré-AMM. Aucune donnée d'efficacité ou de qualité de vie n'a été recueillie dans le cadre du PUT.

Concernant la tolérance, 2 nouveaux cas de pharmacovigilance ont été déclarés dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM durant la période du 30 mars au 31 août, dont 1 seul cas grave. Il s'agit d'un cas de syndrome de relargage des cytokines de grade II avec évolution favorable sous 24 heures et d'une éruption cutanée avec une évolution favorable en une semaine. Aucun cas d'évolution fatale n'a été rapporté dans le cadre de l'accès précoce.

Je laisse maintenant la parole à notre expert, le Docteur Clémence Basse, que nous avons sollicitée pour l'expertise de ce dossier.

Clémence Basse, membre de la CT.- Merci de cette présentation très claire. Je vais refaire un peu le point sur la molécule et les résultats que tu as très bien présentés pour resituer le contexte. Même si cela a été dit, je pense que c'est important. KIMMTRAK est une molécule qui a été utilisée en accès compassionnel en 2021-2022. Il y a eu l'AMM en avril 2022, et alors qu'il y a eu un accès précoce en AP1, cela a basculé en accès précoce post-AMM.

Le dossier devait être discuté pour le droit commun en septembre 2022, donc il y a deux ou trois mois, et nous nous étions dit à ce moment-là avec les membres du SEM que c'était l'occasion de donner un ou deux mois de plus de recul pour pouvoir essayer d'utiliser un peu plus les données des PUT pour nous permettre d'étayer nos décisions, étant donné que l'EMA avait mis un point de vigilance sur les potentielles toxicités cardiaques dans le RCP, et nous voulions refaire un point aussi sur toxicités et les syndromes de relargage cytokiniques. Là, nous avons un peu plus de recul.

Nous allons revenir à la fin sur les données présentées par le chef de projet, qui étaient des données supplémentaires qui semblent finalement rassurantes là où nous aurions pu être un peu inquiets. Nous voulions nous donner un peu de recul avec les données nouvelles du PUT.

Le KIMMTRAK est donc un traitement qui est administré pour les patients avec un mélanome uvéal non résecable ou métastatique. Il faut qu'ils aient le typage HLA qui s'appelle HLA-A*02:01, celui que l'on retrouve dans 40 % environ de la population française et caucasienne. C'est pour être prescrit en première ligne métastatique.

Il faut savoir que le mélanome uvéal est une maladie très rare. Ce sont 3 % des mélanomes. En France, il n'y a que 500 nouveaux cas de patients par an environ qui ont cette maladie, qui ont un mélanome uvéal, donc au niveau de l'œil. Parmi ces patients très rares, ces 500 cas par an, il n'y a que 3 % qui sont métastatiques. On va donc dire qu'il est rare d'avoir des patients métastatiques au diagnostic. Cependant, lorsque le traitement local est fait, il faut savoir que malgré tout, la moitié, 50 %, vont rechuter. C'est quand même une maladie qui a tendance à rechuter. On essaie de comprendre, il y aurait peut-être des métastases préexistantes mais non visibles, mais en tout cas un patient sur deux, même si c'est rare, va rechuter et donc devenir métastatique, et là on a besoin de traitement.

Il faut savoir qu'à ce stade métastatique, cela reste une pathologie très rare. Il y a des recommandations américaines pour la prise en charge de ces tumeurs, mais il n'y a pas de recommandation officielle en France ou en Europe. Il y a des recommandations d'experts et

ce qui est fait en routine. Il n'y a pas de recommandations officielles, mais ce qui est fait en routine dans les centres experts, c'est de l'immunothérapie, du pembrolizumab, donc un anti-PD1, ou l'anti-CTLA-4, ipilimumab, ou la chimiothérapie type dacarbazine.

En tout cas, le KIMMTRAK souhaite prendre la place de ces molécules qui sont utilisées en routine, mais qui n'ont pas d'AMM dans cette indication. Le KIMMTRAK souhaite être le premier traitement de première ligne chez ces patients au stade métastatique. Cela reste un médicament innovant. C'est pour cela qu'il y avait eu un accès précoce AP1 puis un accès précoce AP2. Cela fait partie des molécules d'une nouvelle classe qui s'appelle les ImmTAC, pour immune-mobilising monoclonal T cell receptors against cancer. Si vous vous souvenez de la petite image que j'avais mise dans mon document, voici cette molécule.

Il y a un domaine récepteur qui va reconnaître le lymphocyte T et qui est censé rapprocher le lymphocyte T cytotoxique de la cellule cancéreuse grâce à son complexe HLA-peptide qui est le fameux HLA-A*02:01 porteur du peptide gp100, qui est spécifique des cellules cancéreuses. C'est vraiment une molécule innovante et c'est pour cela qu'il y avait eu l'AP1 et l'AP2. Le typage HLA est donc indispensable pour pouvoir avoir accès au traitement, et seulement un peu moins de la moitié des patients auront accès à ce médicament au stade métastatique vu que cela regroupe à peu près 40 % des patients.

Le traitement est une fois par semaine. Cela reste un traitement contraignant, toutes les semaines, non-stop. Comme l'a dit le chef de projet pour les données d'efficacité, il y a des données vraiment intéressantes chez ces patients avec une maladie très grave et pas de traitement dans l'AMM pour ces patients, avec une médiane de survie globale de 21 mois versus 16 mois dans le groupe traitement au choix de l'investigateur. C'est un bénéfice sur le critère de jugement principal qui est très encourageant.

Il y avait un taux de contrôle de la maladie - donc toutes les réponses complètes, les réponses partielles et la maladie stable - de 45 % avec cette molécule versus 27 % dans le bras contrôle donc c'est une molécule encourageante en efficacité, avec des courbes de survie qui étaient encourageantes aussi. C'est pour cela d'ailleurs qu'il y avait eu les accès précoces.

Ici, c'est ce que je voulais vous montrer. Sur la tolérance, il faut savoir que 15 % à 20 % des patients donc 1 sur 5 vont faire un effet indésirable de grade 3. Les effets indésirables étaient dans les premières semaines. Je rappelle que le traitement est toutes les semaines. C'était vraiment au cours des 4 premières semaines de traitement que les patients faisaient des effets indésirables. Ce sont des syndromes de relargage cytokinique ou des rashes cutanés, et on voit que le syndrome de relargage a tendance à diminuer ensuite, mais c'était les effets indésirables qui auraient pu nous inquiéter. Le rash supérieur à un grade 3 était dans 5 % à 10 % des cas. C'est cela qui a pu solliciter le fait qu'on souhaite avoir un peu plus de recul avec les PUT pour prendre une meilleure décision. Malgré tout, avec les données que nous avons aujourd'hui, aucun décès n'est lié au traitement. S'il y a un décès, c'est lié à la progression de la pathologie, mais pas lié au traitement.

Je reviens aux revendications du laboratoire, qui souhaiterait un ISP, un SMR important et une ASMR II.

Je pense que concernant l'efficacité, il n'y a pas forcément de choses à discuter. On peut en discuter, mais il y a une amélioration de la survie globale. Il n'y avait pas beaucoup de différence pour la survie sans progression, c'est un point intéressant. On pourrait donc se dire que les patients qui sont sous KIMMTRAK vont progresser relativement dans la même médiane de temps que ceux qui n'ont pas eu KIMMTRAK, mais cependant, la survie globale est améliorée. Que vont recevoir les patients à progression ? C'est la question.

Déjà, dans l'essai, on fait poursuivre au-delà de la progression jusqu'à l'évaluation postérieure. C'est ce qu'on fait parfois dans les essais d'immunothérapie quand il y a une bonne tolérance et que le patient va bien et qu'on a une progression. On poursuit parfois jusqu'à l'évaluation ultérieure, qui se fait en général 6 à 8 semaines derrière, parce qu'on estime que si le patient tolère bien, on peut le poursuivre.

Dans la pratique, cela se fait parfois. On peut poursuivre le KIMMTRAK jusqu'au scanner suivant si le patient tolère bien, et s'il y a une progression, on change pour les traitements que l'on a en pratique, l'immunothérapie ou la chimiothérapie par dacarbazine. Le fait qu'il n'y ait pas de modification franche de la survie sans progression pose la question de savoir si le KIMMTRAK favorise ou encourage derrière l'efficacité des traitements et des immunothérapies ultérieures. Je n'ai pas le mécanisme physiopathologique, mais ce qui est sûr, c'est que sur la survie globale il y a un effet positif et c'est démontré.

Concernant la tolérance maintenant, nous avons un point de vigilance concernant le syndrome de relargage cytokinique sur les 31 patients pour lesquels nous avons un retour, ceux qui étaient dans l'AP1 de mars 2022 à août 2022. Nous n'avons pas de retour pour les patients depuis septembre 2022 qui sont en AP2. C'est trop court parce que nous sommes début décembre, mais nous avons un retour pour les 31 patients de l'accès précoce pré-AMM.

Comme l'a dit le chef de projet, il y a eu un syndrome de relargage cytokinique de grade II, mais ils ont pu ensuite reprendre le traitement. Il n'y a donc pas eu d'arrêt de traitement. Il y a eu 2 atteintes cutanées avec des rashes de grade 3, finalement avec traitement médical et poursuite du traitement. C'est donc rassurant. On va dire que les toxicités ont été gérées.

Il faut quand même savoir que le laboratoire proposait bien sûr que les premières injections soient faites sous surveillance hospitalière, avec une hospitalisation pendant 24 heures pour les trois premières injections pour surveiller s'il n'y a pas l'apparition de fièvre ou de rash cutané pour pouvoir réagir au besoin en cas de syndrome de relargage cytokinique. Cela fait partie en pratique de l'administration du traitement.

Le deuxième point de vigilance qui m'avait peut-être potentiellement inquiétée, c'était le signal de l'EMA sur une potentielle toxicité cardiaque. Je vais vous montrer les données que nous a fournies le laboratoire qui me semblent plutôt rassurantes, mais nous pouvons revoir cela ensemble. Il y avait une vigilance de la part de l'EMA sur la toxicité cardiaque dans le RCP, sur les cardiopathies et des risques associés, un peu plus s'il y avait un syndrome de relargage cytokinique ou pas. Ce que nous a rapporté le laboratoire dans ses derniers échanges avec nous, c'est que cette recherche a permis d'identifier 63 patients qui avaient des antécédents cardiaques et 328 qui n'avaient pas d'antécédent cardiaque dans les différents essais de phases 1, 2 et 3.

Sur tous ces patients, nous avons à gauche les patients sans antécédent cardiaque et à droite, en deuxième colonne, ceux qui ont eu un antécédent cardiaque. Les deux colonnes derrière, ce sont ceux qui ont eu en plus des effets indésirables de grade 3 ou plus, sans antécédent cardiaque en troisième colonne et avec antécédent cardiaque en quatrième colonne. Cela permet de voir si jamais ils ont eu des événements indésirables graves ou pas et si les antécédents cardiaques faisaient qu'on avait une toxicité plus grave ou pas.

Je vois la fibrillation auriculaire chez les patients qui avaient des antécédents cardiaques et qui ont eu des événements indésirables de grade 3 ou plus. Ils ont fait de la fibrillation auriculaire, mais je n'en vois pas d'autres, il y a de l'hypotension ou de l'hypertension. Bon si l'on compare par rapport au groupe de patients qui ont eu des événements indésirables de grade 3 ou plus, il n'y avait pas de fibrillation auriculaire, donc n'y a-t-il pas un léger surrisque si on a des antécédents cardiaques de faire un trouble du rythme ? C'est à cela qu'il faut peut-être être vigilant, pour 3 % d'entre eux.

Après, je n'ai pas vu d'autres choses. Il n'y a pas plus de syndromes de libération de cytokines chez ceux qui avaient des antécédents cardiaques, mais on l'a chez les autres. Je n'ai donc pas l'impression qu'il y ait un surrisque. L'EMA avait un doute avec les données du PUT, mais je n'ai pas quelque chose qui ressort pour dire qu'il faut se méfier un peu plus en cas d'antécédents cardiaques. Il faut bien sûr continuer les mesures d'ECG et de surveillances aux trois premières injections en hospitalisation, bien sûr. Il n'y a pas de décès liés au traitement.

Nous pouvons donc en discuter. Quelles seraient mes conclusions sur ce dossier ? J'ai un peu de mal à donner un intérêt de santé publique dans le sens où cette molécule doit être surveillée pour les toxicités lors des premières injections avec nécessité d'hospitalisation les trois premières fois, avec un risque de syndrome de relargage cytokinique.

Cela permet en général de poursuivre le traitement, puisqu'il suffit juste de gérer en unité de soins intensifs le cap du syndrome de relargage cytokinique, mais en tout cas, je ne mettrais pas d'ISP parce que cela nécessite des soins, d'être vigilant, parfois d'hospitaliser les patients pour cela un peu plus longtemps, pendant 24 heures ou 48 heures. Je ne donnerais pas d'ISP. Il faut avoir la réanimation ou une unité de soins intensifs à disposition et hospitaliser 16 heures au moins après l'injection lors des 3 premières injections donc pour moi, cela demande des soins en plus, donc pas d'ISP.

Pour le SMR, il y a un service médical rendu important, il y a une efficacité du médicament sur le critère de jugement principal qui est la survie globale. Cela donne une place pour ce traitement dans la stratégie thérapeutique face à des médicaments qui n'ont pas l'AMM.

Concernant l'ASMR cette fois, le laboratoire revendique une ASMR II. Allons-nous jusqu'à une ASMR II ou donnons-nous une ASMR un peu moins importante ? J'aurai plutôt donné une ASMR III. Il y a une supériorité démontrée, un besoin médical insuffisamment couvert. C'était ma proposition sur le fait qu'il y a des toxicités qui sont tout à fait manageables mais qui demandent des soins importants en début de prise en charge.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci beaucoup, Clémence. Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Merci pour ton rapport très clair. J'avais deux petites questions. Je voulais avoir ton avis sur la courbe de survie globale du bras contrôle, qui est essentiellement un bras pembrolizumab puisque 80 % des investigateurs ont choisi, parmi les trois options possibles, de prendre le pembrolizumab. Ce bras rapporte une survie globale vraiment plus importante que toutes les études antérieures qui rapportaient de la survie globale dans le mélanome uvéal. C'est rapporté dans l'EPAR, sur l'ensemble de la littérature avec les résultats des études, les médianes de survie globale sont globalement inférieures à 1 an, y compris dans les grandes études.

Du coup, je me suis interrogé. Est-ce qu'il a été regardé si le HLA-A* 02 : 01, pour une raison qu'on ignorerait, ne serait pas un facteur pronostique dans cette maladie ? On dirait que le bras contrôle fait plutôt mieux que tout ce qui n'a jamais été rapporté alors qu'il n'y avait pas de cross-over.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si, c'est marqué. Ils disent qu'ils ont autorisé les cross-overs après l'analyse intermédiaire. J'ai vu cela dans le New England.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- D'accord. Je pose juste ma deuxième question. J'ai du mal à comprendre ce gain vraiment très substantiel en durée médiane de survie globale alors que le gain en survie sans progression est de 12 jours, soit 0,4 mois, alors qu'il y avait la possibilité de poursuivre le traitement dans cette étude en ouvert après progression, ce qui a été fait chez quasiment la moitié des patients qui étaient dans le bras tébentafusp, versus moins de 20 % des patients dans le bras expérimental. Est-ce que cela a pu contribuer à expliquer cela ?

Ne mesure-t-on pas d'une certaine manière l'efficacité des lignes subséquentes éventuellement ? C'est assez rare d'avoir dans ce sens-là une survie globale qui n'a pas l'air d'être tellement liée à l'« efficacité » antitumorale du médicament. Je n'ai pas très bien compris s'il y avait une explication claire. J'ai vu qu'ils avaient fait plein d'analyses, comme la PFS2, la survie à partir du traitement suivant, etc., mais ce n'est pas ultra clair. Qu'est-ce qui porte ce gain en survie globale ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Pour répondre à la première question sur le fait que la médiane de survie du bras contrôle soit un peu supérieure dans cet essai par rapport à d'autres qu'on peut avoir, il arrive parfois dans les études que le bras contrôle ait une survie supérieure. En effet, là c'est un peu plus de 1 an.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est nettement supérieur.

Clémence Basse, membre de la CT. Je mettrais plutôt cela sur la sélection des patients, avec des patients hypersélectionnés, hyper fit. Je mettrais plutôt ceci sur cela. Je ne crois pas que tout à coup le pembrolizumab soit plus efficace. Tu as raison, est-ce qu'il est efficace dans ce sous-groupe de patients ? En tout cas, je ne sais pas, mais est-ce que ce n'est pas juste sur la sélection des patients, qui ont été vraiment sélectionnés pour cet essai ?

En retour, il y a quand même des patients qui pouvaient faire un syndrome de relargage cytokinique donc on les prenait vraiment très en forme. Je mettrais plus cela sur le fait que ce sont des patients vraiment très en forme, prêts à devoir passer peut-être en unité de soins intensifs s'ils faisaient une réaction. Je dirais plutôt qu'ils étaient hypersélectionnés parmi les

patients qui devaient recevoir une première ligne de traitement du mélanome uvéal. Est-ce que c'est l'explication ? Je donnerais plutôt cela comme explication, mais je n'ai pas d'explication formelle.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il y a plus de sélection que dans les autres études cliniques ?

Clémence Basse, membre de la CT.- En tout cas, vu la toxicité du syndrome de relargage, on a vu que cette molécule, le tébentafusp, était largement gérable. On avait très peur au début parce que les patients deviennent rouges de la tête aux pieds, ils ont de la fièvre, mais en fait ils tolèrent relativement bien. Ils font une hypotension, mais qui passe relativement bien.

On n'a pas dû tant que cela utiliser des amines. Finalement, cela passe en surveillance. On fait juste de la surveillance, des corticoïdes s'il faut, et cela passait relativement bien. Dans d'autres cas le syndrome de relargage cytokinique peut très mal se passer, mais ce n'est pas le cas avec cette molécule donc je pense qu'il y avait peut-être aussi l'inquiétude de l'investigateur de prendre des patients qui vont peut-être devoir passer en unité de soins intensifs alors qu'ils sont en première ligne métastatique. Dans différentes pathologies tumorales, on ne met pas tous les patients en première ligne métastatique dans un essai où l'on sait qu'ils vont peut-être passer en unité de soins intensifs. Je mettrais plutôt cela là-dessus.

Après tu as raison. Est-ce que ce typage HLA fait que le pembrolizumab marche mieux ? C'est intéressant, il faudrait comparer, mais je ne suis pas sûre que le typage HLA soit fait à chaque fois et ce n'est pas fait en routine, donc il faudra voir par la suite, mais c'est intéressant.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- En pratique ils l'avaient fait, donc ils auraient pu suivre la cohorte de patients qui n'était pas HLA-A* 02 : 01, qui ont quand même dû être traités par ailleurs.

Clémence Basse, membre de la CT.- Sûrement, je n'ai pas l'information, mais c'est intéressant. Je pense que des patients qui ont un traitement innovant qui peut les faire passer en unité de soins intensifs, on les hypersélectionne et du coup, qu'il y ait quelques mois de plus de survie globale ne me choque pas. Ce serait plus ma proposition.

Deuxièmement, tu as raison. Pourquoi la survie sans progression ne semble-t-elle pas si différente alors qu'il y a une différence sur la survie globale ? Est-ce que finalement le tébentafusp fait que les patients vont être encore plus répondeurs aux lignes ultérieures ? Je ne sais pas, c'est la question que je me pose. Est-ce que cette nouvelle classe thérapeutique modifie un peu le système immunitaire et fait que sur les lignes ultérieures il y a une meilleure réponse au traitement ?

C'est intéressant, je ne connais pas d'autres ImmTAC comme cela. C'est une vraie question. Pourquoi y a-t-il très peu de différence sur la survie sans progression, mais une différence sur la survie globale ? En tout cas, la survie globale est là donc le résultat est très satisfaisant, mais je n'ai pas l'explication exacte physiopathologique. Cela reste intéressant à essayer de comprendre, c'est sûr.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci beaucoup pour ces analyses. Je voulais reposer la question sur cette différence entre « overall survival » et « progression-free survival ». On sait que par la lecture d'une analyse intérimaire, cela peut surestimer l'effet traitement. Finalement, j'ai deux questions. Est-ce que cette taille d'effet était attendue, notamment sur des résultats de phase 2, sur l'idée qu'avec la réplication il y a aussi un argument scientifique sur la véracité des résultats ?

La deuxième question est peut-être un peu moins spéculatoire. C'est de se dire que c'était des données intermédiaires avec des données qui ont été acquises depuis puisque la publication du New England est de 2021. Est-ce que ces patients qui ont progressé, s'ils étaient suivis, seraient malheureusement décédés dans le bras expérimental ? A-t-on des données supplémentaires depuis la publication du New England sur ces suivis de patients ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Ta question est de savoir si on a une actualisation, un follow-up depuis la publication du New England.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela. Ils progressent, on gèle la base parce qu'on a montré sur l'overall survival qu'il y avait une différence d'effet. Ils progressent et on n'a pas le temps de voir le suivi pour ces patients qui progressent. Peut-être que cette différence d'effet serait inférieure au suivi, voire négative si nous avions l'ensemble des data.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je n'ai pas le follow-up, en tout cas. J'espère qu'il est prévu, et en général quand les molécules fonctionnent c'est bien de faire un follow-up à distance, mais je n'ai pas accès à ces données de follow-up. Ce serait intéressant pour mieux comprendre si jamais c'est maintenu avec la durée.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'avais une mini question. Je n'ai pas vu d'analyse en sous-groupes sur l'exposition dans le bras contrôle entre le checkpoint inhibiteur et la dacarbazine. Avons-nous cela ? J'ai bien compris que c'est 80 % versus 20 %.

Clémence Basse, membre de la CT.- On donne souvent de l'immunothérapie, d'ailleurs. La dacarbazine, on ne la donne quasiment pas en pratique. Redis-moi ta question, Christophe.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Est-ce qu'un médicament pourrait être sujet à interaction dans l'analyse en sous-groupes ? Finalement, le bras contrôle est un mélange d'effets traitements. Dans la stratégie thérapeutique on ne sait pas vraiment comment le classer. Est-ce qu'il y a une analyse en sous-groupes sur les deux médicaments qui étaient prescrits dans le bras contrôle ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Non. C'était surtout le pembrolizumab qui était prescrit et aujourd'hui on met de l'immunothérapie parce que c'est bien toléré. Sincèrement, la dacarbazine, je n'en ai pas vu.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- 80 % ont eu pembrolizumab. Il y avait un choix parmi trois options, mais ils ont presque tous eu pembrolizumab.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne pense pas que l'analyse en sous-groupes, si elle a été faite, soit très réaliste par rapport à ce qu'il se passe en pratique. C'est l'immunothérapie en premier.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je vais encore revenir sur la discordance entre SSP et OS. Je voulais savoir combien de temps après progression les patients dans le bras actif avaient poursuivi le traitement. D'autre part, dans ce bras actif, combien ont eu du pembrolizumab ? Est-ce que finalement ce médicament n'a pas une activité synergique avec le pembrolizumab ? Ma troisième sous-question est la suivante. Est-ce que dans le RCP, la prescription s'arrête lors de la progression de la tumeur ou est-ce qu'elle est poursuivie ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Est-ce que le chef de projet peut nous aider pour les données de PFS2 ? Sait-on combien de temps a été poursuivi le tébentafusp ? Le pembrolizumab est donné dans 80 % des cas en première ligne donc si progression c'est probablement lui qui a été donné, j'imagine. Je ne sais pas si tu as ces chiffres-là à proximité.

Tu as raison, Serge. Ce que l'on pense c'est qu'il y aurait peut-être un effet synergique. Pour essayer d'expliquer cette différence entre PFS et OS, est-ce que le tébentafusp prédispose ensuite à une meilleure efficacité de l'anti-PD1, de l'anti-CTLA-4 ? Même si on ne sait pas exactement comment, c'est une hypothèse, c'est sûr.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce qui est indiqué dans ce qui est autorisé dans le protocole, c'est que les patients dans les deux groupes pouvaient continuer le traitement après la première progression s'il était bien toléré ou les patients pouvaient avoir un traitement ultérieur. Là, selon les données, la majorité des patients dans le groupe KIMMTRAK ont poursuivi le traitement même après la première progression. On a donc 43 % de patients, versus 14 % dans le groupe choix de l'investigateur, qui ont poursuivi au-delà de la première progression, mais nous n'avons pas la durée de traitement chez ces patients. Ensuite, dans chaque groupe, 43 % des patients ont reçu des traitements ultérieurs, majoritairement des immunothérapies dans les deux groupes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il serait vraiment intéressant de savoir si on a une analyse par sous-groupe, tébentafusp + pembrolizumab versus pembrolizumab seul dans le bras actif, c'est à dire ceux qui arrêtent le traitement actif versus ceux qui le poursuivent en bithérapie, finalement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas ces données à ce stade.

Clémence Basse, membre de la CT.- Ce sont des données intéressantes, qui intéresseront les cliniciens. En tout cas, la stratégie aujourd'hui est de souhaiter donner le tébentafusp en premier et après l'immunothérapie, et tant mieux si certaines immunothérapies fonctionnent mieux en deuxième ligne que d'autres. Je pense que cela pourra aussi être vu dans la stratégie, mais ce n'est pas la question aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- De ce que j'en ai compris, ce sont les résultats de l'analyse intermédiaire qui sont présentés, et l'analyse intermédiaire a été faite à la date de point du 13 octobre 2020. Je suis un peu ennuyée de voir que cela fait deux ans de recul supplémentaire sans que l'on ait une actualisation de ces courbes de survie. Ma question porte justement sur la discordance entre l'effet sur la progression et sur la mortalité, ce qui laisse à penser qu'ils ont été rattrapés. Avons-nous les causes de décès dans les deux groupes ? Je ne les ai pas trouvées.

Un chef de projet, pour la HAS.- En majorité, c'était la progression de la maladie. Je vais vous retrouver les pourcentages.

Clémence Basse, membre de la CT.- Pendant que tu cherches, c'est la même question que Jean-Christophe avec la parution dans le New England en 2021.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les données que vous avez présentées, les HR, les taux de survie, sont des données qui datent d'octobre 2020.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est le rapport que nous avons à disposition pour cette analyse.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le protocole est une analyse intermédiaire, en fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Après, ils ont atteint la significativité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La médiane de survie est de 14 mois. C'est assez connu que sur ce type de critère de jugement, on est toujours très optimiste sur l'effet, on surestime le bénéfice avec un recul très court. Est-ce présenté comme une analyse intermédiaire ou vont-ils arrêter ? Ne vont-ils jamais faire l'analyse terminale ? C'est étrange.

Clémence Basse, membre de la CT.- À mon avis, ils ne voulaient pas forcément la faire, ils se sont arrêtés là, mais la question est de savoir si nous avons le droit de donner notre avis aujourd'hui même si c'est dans le droit commun, et de rappeler le dossier dans un an pour avoir un retour parce que nous trouvons que les données sont encourageantes mais nous aimerions nous comporter avec des données actualisées. Cela ne me choque pas de demander un follow-up. Je ne sais pas si cela se fait dans le droit commun, mais pourquoi pas ? Cela reste une maladie très rare.

Un chef de projet, pour la HAS.- Là, ils ne nous indiquent pas qu'ils prévoient un follow-up.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne crois pas.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Dans l'EPAR, il y a une analyse descriptive de survie globale en date du 12 août 2021.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, après ils disent que c'est exploratoire, parce que les patients du groupe comparateur ont finalement reçu soit le KIMMTRAK soit d'autres traitements. C'est à titre indicatif.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Ilhem ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- J'avais une question. Ce n'était pas très clair pour moi. Est-ce que l'indication de KIMMTRAK est une sous-indication de KEYTRUDA ?

J'ai aussi une question sur le fait qu'il n'y ait pas de comparateur cliniquement pertinent alors que le bras comparateur a l'air d'être pembrolizumab dans les pratiques et de ce qui ressort des discussions. Ne serait-il donc pas légitime que ce soit l'un des comparateurs ? Je voulais avoir votre avis là-dessus.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je n'ai pas trop compris pourquoi on dit que c'est un sous-groupe du pembrolizumab. La question est de savoir pourquoi on n'a pas comparé juste au pembrolizumab. C'est cela ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Pas du tout.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, c'est de savoir quel est le comparateur.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- Oui, et est-ce que le KIMMTRAK est une sous-indication de l'indication de KEYTRUDA ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Pas du tout, c'est en première ligne métastatique du mélanome uvéal. Que faisons-nous en pratique ? Il y a trois molécules qui n'ont pas d'AMM. Il n'y a même pas de recommandation d'expert. Il y en a aux États-Unis, mais pas en France. Dans les centres qui ont l'habitude, ils mettent du pembrolizumab, de l'anti-CTLA-4 ou de la dacarbazine, mais en pratique plutôt du pembrolizumab. Ce sont des pratiques de centres.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- D'accord, parce que du coup, dans l'avis, KEYTRUDA n'est pas un CCP. Du coup, de ce qui ressort des discussions et du fait que ce soit un des comparateurs et que la plupart des patients soient quand même traités par ce traitement, je me demandais si ce n'était pas un CCP.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le KEYTRUDA, c'est le mélanome cutané. Pour le mélanome uvéal ils ont utilisé le KEYTRUDA par analogie au mélanome cutané, mais ici on est dans le mélanome uvéal. Dans les études de KEYTRUDA ils n'ont pas inclus de patients qui avaient le mélanome uvéal et nous ne l'avons pas considéré comme comparateur parce que dans les recommandations de l'ASCO et du NCCN, ils disent qu'il n'y a que le KIMMTRAK dans le mélanome uvéal et qu'à ce stade-là, ils ne peuvent pas recommander les autres immunothérapies. Ils recommandent plutôt l'inclusion dans des essais cliniques.

Là il est donc utilisé hors AMM et nous n'avons pas de recommandations d'experts donc nous ne l'avons pas considéré comme comparateur cliniquement pertinent. Là, l'investigateur a choisi un médicament actif juste pour ne pas choisir un placebo. C'est ce qui se faisait hors AMM et sans recommandation validée.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Clémence a l'air de dire que c'est quand même une pratique habituelle.

Clémence Basse, membre de la CT.- Habituelle, mais cela reste des maladies rares. Ce sont 200 patients par an.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Mais ils reçoivent un traitement actif.

Clémence Basse, membre de la CT.- Dans l'essai, ils ont accepté que le bras contrôle soit au choix de l'investigateur, qui prend le traitement qu'il utilise en routine, soit le pembrolizumab, soit l'anti-CTLA-4, soit la chimiothérapie. Dans les faits, il se trouve que c'est plus souvent du pembrolizumab. Aucun n'a l'AMM. Aurait-il fallu qu'ils fassent leur essai versus placebo parce qu'aucun n'avait l'AMM ? En tout cas, il est plutôt louable qu'ils aient autorisé un bras actif. Ils auraient pu se dire « on fait versus placebo parce que rien n'a l'AMM ».

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils n'ont pas inclus de patients du mélanome uvéal dans les essais de pembrolizumab donc nous n'avons pas de données sur ces patients.

Pierre Cochat, Président.- Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je ne voulais pas parler de cela, mais je pense que c'est une très bonne question. Si c'est ce qui est fait en pratique, c'est certainement un comparateur pertinent, même si cela n'a pas l'AMM. Si c'est effectivement ce qui est appliqué à 80 % des patients, de mon avis, c'est un comparateur pertinent, mais ce n'est pas ce dont je voulais parler.

Mon premier commentaire concernait le fait qu'il n'y ait pratiquement pas de différence en survie sans progression, mais une différence en survie globale. C'est une chose que nous avons déjà vue avec des immunothérapies. C'est quelque chose qui est un peu surprenant, mais que nous avons l'habitude de voir actuellement avec de nouveaux traitements anticancéreux. Dont acte.

Ma question est la suivante. Le laboratoire revendique une ASMR de niveau II, donc vraiment un bénéfice très substantiel en termes d'histoire naturelle et de modification de l'histoire naturelle. Y a-t-il des réponses complètes ? Y a-t-il des patients que l'on peut considérer comme guéris ? Y a-t-il des réponses à plusieurs années qui restent des réponses complètes dans cette série ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je revérifie. Il ne me semble pas. Il y avait une réponse complète, 0,4 %.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'y en a aucune dans le bras comparateur.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est là que je ne me rends pas compte si nous pouvons les rappeler pour avoir un recul sur ce qu'il est advenu de ces patients, mais il y a eu une réponse complète avec les données que nous avons dans le bras tébentafusp.

Hugues Blondon, membre de la CT.- On ne connaît pas la durabilité de cette réponse complète ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne l'ai pas.

Pierre Cochat, Président.- Nous prenons une dernière question rapide.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est toujours la même remarque. Puisque nous allons juger sur l'ASMR la quantité d'effet et que c'est méthodologiquement probablement surestimé par l'analyse intermédiaire, ne pourrions-nous pas avoir des données plus matures et conditionner notre vote à cette réévaluation ? Je voulais aussi dire qu'il y a des documents en allemand qui sont fournis dans le dossier du laboratoire. Est-ce réglementaire ? Peut-on fournir des documents dans n'importe quelle langue à la HAS ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne peux pas répondre à ta deuxième question.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le dossier allemand était à titre indicatif pour les conclusions de l'évaluation en Allemagne, mais nous ne l'avons pas pris en compte.

Clémence Basse, membre de la CT.- En tout cas, tu parlais d'une réévaluation. C'est la première fois que le dossier s'inscrit dans le droit commun. Jusqu'ici, c'était l'accès précoce 2 post-AMM qui était en place, donc c'est la première évaluation.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Vous voyez, avec un effet inattendu sur une analyse intermédiaire, probablement qu'il y a une partie de surestimation autour de la fluctuation statistique. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je propose que néanmoins nous passions au vote.

Clémence Basse, membre de la CT.- Avons-nous le droit de proposer quelque chose et de demander, sans mettre du conditionnel, à rappeler le dossier avec des données un peu plus matures pour justifier ou réajuster ?

Pierre Cochat, Président.- Oui. Cela me paraît adapté, en tout cas. C'est ce que j'allais proposer. Je ne sais pas si nous nous mettons dans du conditionnel. Nous pouvons demander une réévaluation d'ici un an à peu près. Je ne sais pas. Sophie ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous demandons les données à plus long terme, la phase d'extension de l'étude.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Avons-nous une date pour la fin de cette phase d'extension ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, Président.- Comme c'est une pathologie rare, il faut se méfier. Il faut que nous ayons suffisamment de patients inclus. Qu'aviez-vous comme population cible ?

Un chef de projet, pour la HAS.- D'après nos calculs, c'était environ 135 patients au maximum par an. C'est une maladie très rare. Il n'y a aucun traitement disponible à part hors AMM.

Pierre Cochat, Président.- Un an peut quand même suffire, je pense.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils prévoient quand même des analyses terminales en fonction du nombre d'événements observés.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais avons-nous une date ? C'est la question. Ont-ils fixé une date pour cela ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Le laboratoire ne l'indique pas dans son dossier. Je peux peut-être me rapprocher d'eux avant l'adoption.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Tu demandes les données de l'étude, la phase 3, Pierre ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pouvons-nous les demander quand ils seront disponibles sans fixer de date ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais si c'est dans quatre ans...

Hugues Blondon, membre de la CT.- S'ils ne le fournissent pas et que ce n'est pas conditionnel, cela ne changera rien.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je pense qu'ils les ont déjà puisqu'ils avaient 150 événements à l'analyse intermédiaire 1, ils devaient en avoir 200 à l'analyse 2 et 250 à la fin.

Clara Locher, membre de la CT.- Nous avons les résultats sur l'analyse 2 dans l'EPAR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'EPAR, oui. Ils ont demandé les résultats de la phase d'extension.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vu le pronostic, à mon avis, les 50 décès supplémentaires ils vont les avoir rapidement, s'ils ne les ont pas déjà.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais nous n'avons pas les données. Nous pouvons mettre un délai bref. Un an, cela devrait être bon.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous pouvons demander à être destinataires des résultats finaux au plus tard fin 2023.

Pierre Cochat, Président.- Oui, cela me paraît jouable. Nous votons donc le SMR et l'ASMR dans la stratégie.

Clémence Basse, membre de la CT.- Ils voulaient l'ISP aussi.

Pierre Cochat, Président.- Nous n'avons pas suffisamment d'éléments pour l'ISP, comme tu l'as dit. Nous votons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix contre l'ISP et 1 abstention. Il y a 21 voix pour un SMR important et 1 abstention. Il y a 20 voix pour une ASMR de niveau III, 1 voix pour une ASMR IV et 1 abstention.

Pierre Cochat, Président.- Merci.