



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 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 - Examen — Post-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à KEYTRUDA avec un Monsieur qui représente l'association mais que nous ferons rentrer après la présentation du chef de projet. Nous aurons ensuite Julien Péron comme rapporteur.

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'accès précoce post-AMM pour la spécialité KEYTRUDA. C'est un anti-PD1 avec de nombreuses indications en oncologie, bien connu, et qui a eu une extension d'indication en janvier 2022 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.

Pour rappel, la commission de la transparence a rendu un avis favorable au remboursement en droit commun le 18 janvier 2023 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, un SMR important uniquement pour les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires et un SMR insuffisant pour les autres sous-types histologiques. Dans cette indication de remboursement, elle a octroyé une ASMR IV et une absence d'ISP.

Vous examinez aujourd'hui la demande d'accès précoce dans cette indication restreinte des patients en situation adjuvante atteints d'un carcinome rénal à cellules claires.

Il n'y a actuellement pas d'autre traitement avec AMM recommandé ou utilisé en situation adjuvante du cancer du rein en Europe. Les données fournies pour cet accès précoce sont celles qui avaient été fournies dans le cadre du droit commun. Il s'agissait des données issues principalement de l'étude de phase 3 KEYNOTE-564 qui avait évalué l'efficacité du pembrolizumab comme traitement adjuvant chez 994 patients opérés d'un cancer du rein à cellules claires qui étaient à risque intermédiaire-élevé ou élevé de récurrence et des patients métastatiques sans lésion résiduelle après résection de toutes les métastases qui pouvaient être réséquées soit au moment de la néphrectomie, soit 1 an après la néphrectomie.

À la première analyse intermédiaire prévue, l'objectif principal avait été atteint avec une supériorité démontrée de la survie sans maladie dans le groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo. Lors de cette même analyse intermédiaire, la supériorité de la survie globale, qui était un critère secondaire hiérarchisé, du pembrolizumab par rapport au placebo, n'a pas été démontrée. Les données de survie globale avaient été considérées comme immatures avec 26 % des événements nécessaires pour l'analyse finale de la survie globale.

On avait des événements indésirables de grade 3-4 qui étaient survenus chez environ 32 % des patients sous pembrolizumab versus 18 % environ sous placebo, des effets indésirables graves de 20,7 % versus 11,5 %, et des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement de 21,1 % versus 2,2 %. Les résultats d'une analyse de suivi avec 6 mois supplémentaires non prévue au protocole étaient cohérents et confirmaient ces résultats. Au final, après un suivi médian d'environ 2 ans, la supériorité dans KEYNOTE-564 sur la survie sans maladie du pembrolizumab a été démontrée versus placebo.

Je vous rappelle ici les points de discussion qui avaient été soulevés lors de l'examen du produit dans le cadre du droit commun. Le critère de jugement principal évalué par l'investigateur, qui était la survie sans maladie, était un critère qui avait été considéré cliniquement pertinent dans ce contexte, mais qui est néanmoins intermédiaire. Il n'y avait pas de démonstration de la supériorité sur la survie globale. Les données étaient immatures.

Les patients inclus étaient uniquement à cellules claires, ce qui correspond à 80 % des carcinomes à cellules rénales. La population incluse était hétérogène, puisqu'elle incluait à la fois des patients à risque élevé-intermédiaire à élevé de récurrence et également des patients métastatiques qui pouvaient avoir une résection complète de leurs métastases dans l'année ou dans le courant de l'année suivant la néphrectomie. La qualité de vie était à caractère exploratoire dans cette étude.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Docteur Julien Péron qui est le rapporteur interne et nous avons une contribution d'association de patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous allons faire entrer Monsieur Radet.

(Monsieur Jean-Louis Radet rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Radet. Désolé, nous vous avons fait attendre longtemps, mais nous avons pris du retard ce matin. Nous vous écoutons pour pas très longtemps, pour cinq minutes environ, et nous aurons peut-être des questions après.

M. RADET.- Je vais essayer d'être assez rapide. Je suis membre de l'association ARTuR. Il y avait eu des remarques sur l'association ARTuR, qui est une association qui n'est pas agréée dans le système de santé. C'est une association loi de 1901. Dans le Bureau, il y a une partie professionnels de santé et une partie patients, mais ce sont deux activités complètement différentes. L'activité professionnels de santé organise un congrès tous les deux ans, spécifiquement sur le cancer du rein. La partie patients organise plutôt des séances d'information et d'accompagnement des patients et des aidants sur le cancer du rein. Autre particularité, a priori, c'est la seule association actuellement sur cette typologie de cancer du rein.

Nous avons voulu répondre par rapport à cette sollicitation du traitement adjuvant au niveau du pembrolizumab du laboratoire MSD, en sachant qu'il y avait déjà eu une notification de la HAS sur l'acceptation, et maintenant c'est sur la partie accès précoce. Il y a eu un certain nombre de traitements en phase avec différents protocoles sur les traitements adjuvants qui n'ont pas donné de résultats, et a priori cette étude est en train de donner des résultats. Il manquait encore quelques informations et a priori il y a un communiqué de presse qui a eu lieu mais la publication n'a pas eu lieu sur la survie globale, qui a l'air d'être plutôt positive.

Pourquoi sommes-nous plutôt positifs par rapport à cela ? C'est sur deux aspects. Nous nous étions rencontrés sur la première contribution que nous avons faite. Nous avons interviewé un certain nombre de patients qui étaient passés dans des traitements adjuvants, des traitements qui avaient rendu soit des conclusions positives soit des conclusions négatives, et il y a un aspect qui nous avait paru assez important, le côté psychologique qui n'apparaît pas tellement dans toutes les études en phase 1, 2 ou 3.

Je fais une parenthèse. Nous sommes partisans, et c'est la préconisation, que ce traitement adjuvant soit uniquement réservé à des patients avec des risques élevés de récurrence, donc pas le « petit cancer » du rein qu'on enlève et qui mérite ensuite uniquement un suivi.

Il y avait un côté psychologique qui était apparu assez important dans les entretiens que nous avons faits, en disant « je suis content de prendre un traitement même si j'ai des effets secondaires », puisqu'il ne faut pas se voiler la face, tout n'est pas gratuit et il y a forcément des effets secondaires qui sont quand même de plus en plus maîtrisés et de plus en plus connus sur ces molécules d'immunothérapie. Il y avait ce côté psychologique chez les patients qui nous disaient, même s'ils étaient à l'époque dans des traitements avec deux bras, un bras placebo et un bras médicament actif, « malgré cette incertitude, je me sens vraiment beaucoup mieux à l'approche et à la prise en compte de ma maladie et de mon suivi ».

Je pense qu'un traitement adjuvant va permettre le fait d'adresser et d'avoir une sécurité un peu psychologique des patients. C'est surtout l'argumentaire que nous essayons d'avancer dans l'association par rapport à cette contribution puisqu'avant de faire un argumentaire en disant « le médicament va réduire les risques », je pense que vous êtes tous dans cette logique d'approuver un médicament qui est innovant, donc ce n'est pas notre rôle d'association d'apporter ce discours. Pour moi, il s'agit de voir la partie un peu en plus.

Après, on peut effectivement discuter sur les aspects économiques engendrés par cela et le problème de vider un peu les files d'attente patients qui existent parce qu'ils sont en récurrence, donc on va partir sur des traitements relativement lourds, puisque maintenant en première ligne on est sur des biomolécules, en sachant que la voie est plutôt maintenant sur des trithérapies. On a quand même un coût économique qui est relativement élevé et si, cela peut éviter cela, c'est un des effets importants pour essayer de garder le système de santé que nous avons en France, qui est quand même assez intéressant.

Voilà les messages un peu forts que je voulais vous faire passer. Je ne vais pas redire les résultats plutôt positifs, plutôt négatifs. Je pense qu'on est conscient qu'un traitement adjuvant va apporter un confort psychologique et éviter des récurrences sous réserve que tout cela soit prouvé, mais cela a l'air d'être le cas même si nous n'avons pas encore complètement les chiffres sur les survies globales. Il y a surtout ce côté confort au niveau des patients et des aidants sur ce type de traitement.

Voilà assez rapidement mon intervention sur le sujet.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, très bien, merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires pour Monsieur Radet ? En termes de tolérance, vous n'avez pas de commentaire particulier à faire ? Vous avez parlé des aspects psychologiques et un peu de la qualité de vie, mais sur la tolérance du médicament, vous n'avez pas de commentaire particulier ?

M. RADET.- Non. Comme on n'est quand même pas dans les premières heures de l'immunothérapie, un des points qui est un peu gênant dans les tolérances, c'est tout ce que l'immunothérapie peut apporter en termes de maladies auto-immunes, et qui ne sont pas forcément réversibles. Il ne faut pas se voiler la face, je pense qu'il faut être assez clair au niveau des médecins et des professionnels de santé, lorsqu'ils vont proposer ce type de médicament, pour dire que ce n'est pas anodin.

En plus, ce sont des molécules qui sont par injection intraveineuse toutes les trois semaines ou toutes les six semaines pour le pembrolizumab, donc cela implique un rythme de vie pour le patient qui est relativement important. Les professionnels de santé au sens large ont maintenant un certain recul sur les effets néfastes et indésirables de l'immunothérapie et ils commencent à faire un certain nombre de suivis au jour le jour qui vont éviter d'avoir une aggravation des effets secondaires.

Il y a un côté négatif qui est les effets secondaires. Il y a eu des effets secondaires dans le placebo lors de l'étude. On connaît tous l'effet placebo, mais les effets secondaires du pembrolizumab étaient un peu supérieurs. Je dirais que comme maintenant il y a un recul, il y a une prise en charge qui est beaucoup plus évoluée. On n'est plus exactement dans la découverte des effets de l'immunothérapie. C'est pour cela que je pense que le bénéfice/risque entre le gain que cela peut apporter et les effets secondaires penche plutôt du côté du bénéfice.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non ? Écoutez, nous vous remercions beaucoup pour votre témoignage. Bonne journée.

(Monsieur Jean-Louis Radet quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Julien, c'est à toi.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Merci. Je vais essayer de me limiter à compléter les deux interventions précédentes. Cela a été évoqué par Monsieur Radet, mais ce qui rend la situation clinique un peu particulière, c'est que c'est le quatrième essai d'immunothérapie adjuvante dans le cancer du rein qui est sorti, et donc le seul positif, ce qui du coup gêne un peu l'appréciation globale de l'effet de l'immunothérapie. Il y avait un essai avec l'atézolizumab, une autre immunothérapie qui est un peu différente puisque c'est anti-PD-L1 plutôt qu'anti-PD1, et qui était parfaitement négatif en survie sans récurrence et survie globale. Il y a l'essai du nivolumab qui était administré en néoadjuvant puis adjuvant et qui était également négatif.

Une différence par rapport à l'essai du pembrolizumab, c'est que dans cet essai, les critères d'inclusion étaient beaucoup plus larges. Peut-être que c'est ce qui explique la différence. Je ne sais pas. Ensuite, il y avait un autre essai avec la bi-immunothérapie ipilimumab + nivolumab, qui était également négatif en survie sans récurrence.

Ensuite, dans l'étude que nous évaluons là, c'est probablement celle qui a le mieux travaillé les critères d'inclusion pour essayer de bien définir une population à haut risque. La population à haut risque est définie selon le stade et le grade de la tumeur, et l'atteinte ganglionnaire. Vous l'avez entendu, il était autorisé d'avoir des patients métastatiques avec des oligométastases même s'ils ont représenté une toute petite minorité des patients inclus dans l'étude. C'était 5-6 % des patients inclus dans l'étude. C'est peut-être ce qui explique le succès de cette étude par rapport aux études précédemment publiées.

Les données sont préliminaires. Il y a une démonstration qui est assez solide, même si le suivi n'est pas encore très important, puisque le suivi médian de l'analyse principale, c'est 24 mois. Il y a une analyse complémentaire à 30 mois qui a été également versée au protocole, même

si celle-ci est exploratoire. En gros, ces deux analyses permettant d'avoir une certaine confiance sur le bénéfice en termes de survie sans maladie. Cela a déjà été dit, la survie sans maladie n'est pas un surrogate reconnu dans le cancer du rein en situation localisée. C'est assez logique qu'il n'y ait pas de surrogate reconnu dans cette situation vu qu'il n'y a jamais eu de traitement adjuvant qui ait réussi par le passé à montrer un bénéfice, donc il n'y a pas de possibilité de réaliser des études de surrogacy, mais c'est évidemment un critère intermédiaire logique. Si on évite les récurrences, on peut espérer améliorer la survie, tout cela restant évidemment à démontrer.

Dans les analyses en sous-groupes, on peut remarquer que cela marche d'autant mieux pour le petit sous-groupe des 6 % des malades qui avaient une maladie métastatique, mais cela marche également dans le sous-groupe majoritaire. On a parlé de la survie globale, qui est ce qu'on cherche avant tout à améliorer dans un essai adjuvant avec une molécule qui a quand même sa charge toxique.

Les données sont encourageantes, mais elles ne sont absolument pas démonstratives. Il y a très peu d'événements qui ont été rapportés pour l'instant. On peut remarquer que l'intervalle de confiance exclut le 1, mais on restait, en tout cas dans l'analyse intermédiaire présentée, bien au-delà du seuil prédéfini de significativité statistique, et les courbes sont quand même très proches du 100 %. Il y a encore eu très peu d'événements.

Quand on va un peu plus en détail dans l'étude, dans les critères de jugement secondaires, on voit que cela améliore tous les critères de survie sans événement quelle que soit la façon dont c'est défini, que ce soit la survie sans événement selon un comité indépendant de relecture, la survie sans récurrence locale, la survie sans récurrence métastatique et les événements évités étaient avant tout des récurrences métastatiques.

Les données de qualité de vie sont exploratoires, mais les évaluations sont plutôt en défaveur du groupe pembrolizumab, ce qui est probablement lié aux événements toxiques observés dans le bras pembrolizumab. Au niveau de la tolérance, il n'y a rien d'inattendu par rapport à l'utilisation de cette molécule. On voit 3 décès liés à des événements indésirables rapportés dans l'étude, 2 dans le groupe pembrolizumab, 1 dans le groupe placebo, et aucun n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs. Les effets secondaires qui étaient rapportés dans le groupe pembrolizumab étaient la fatigue, la diarrhée, le prurit, des arthralgies, des problèmes endocriniens thyroïdiens et des éruptions cutanées, ce qui correspond à ce que l'on observe habituellement avec cette molécule.

En conclusion, ce sont des données franchement encourageantes. S'il n'y avait que cette étude dans le pembrolizumab, il serait très facile de s'enthousiasmer. On est un peu gêné par la discordance avec les données des autres essais ayant évalué des immunothérapies. J'ai déjà parlé du fait qu'il y avait parfois des différences entre études dans les critères d'inclusion. Ce sont également des molécules différentes.

Néanmoins, si on s'intéresse uniquement au dossier pembrolizumab, en sachant que je n'ai pas d'explication évidente pour expliquer toutes les discordances, il est positif sur un bon critère de jugement intermédiaire, cela va dans le bon sens sur la survie globale, et comme cela a été dit par le représentant de l'association de patients, les données de survie globale

sont attendues très prochainement puisqu'elles ont déjà été rapportées dans un communiqué de presse qui n'est pas publié.

La démonstration n'est pas formellement faite, mais on peut s'attendre à ce que ce soit fait prochainement et donc que le dossier revienne prochainement avec des données complémentaires de survie globale. On avait attribué un SMR important et une ASMR IV. Dans le contexte, pour l'accès précoce 2, la réponse à la question de savoir si la maladie est grave, rare ou invalidante est « oui ». N'y a-t-il pas de traitement approprié ? La réponse est oui puisqu'il n'y a pas de traitement adjuvant approuvé ou utilisé actuellement.

Sur la présomption d'innovation, dans le contexte du bénéfice espéré ou présumé en survie globale, pour différents arguments, et premièrement la différence cliniquement pertinente en survie sans événement, le fait qu'on parle d'une immunothérapie et donc qu'on a le droit d'espérer qu'un bénéfice en survie sans événement retentisse en survie globale, et les données de survie globale qui sont plutôt encourageantes même si elles sont très préliminaires, l'ensemble de ces arguments m'incitent à dire « oui » pour l'innovation.

Du coup, si jamais on considère qu'il y a une innovation, le traitement ne peut pas être différé puisque c'est un traitement qui doit être réalisé en situation adjuvante et pas à distance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Julien. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- A-t-on une idée du nombre de patients à traiter pour éviter un événement ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je ne l'ai pas calculé. La différence d'effet est environ de 8 % ou 9 %. Si on se place à 18 ou 24 mois, on a environ 8 % ou 9 % de différence en valeur absolue entre les deux courbes. Je dirais donc que c'est 1 pour 10, à la grosse louche, sur des données qui évidemment mériteront d'être mûrées. Le suivi des patients est loin d'être exhaustif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Y a-t-il un effet différentiel sur les PD-L1 ? Y a-t-il des stratégies néoadjuvantes en cours dans le cancer du rein ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Il y a eu une évaluation du CPS. Je n'ai pas le test d'interaction, mais quand on regarde le forest plot, il n'y a pas d'interaction en fonction du statut CPS, en sachant que dans le cancer du rein métastatique, il n'y a déjà pas d'utilité du statut PD-L1, donc cela correspond à ce qu'on connaît au stade métastatique. Quelle était la deuxième question ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Le néoadjuvant.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Dans les essais que j'ai présentés, il y en a un qui incluait une phase néoadjuvante, mais c'est un essai qui a été négatif, celui du nivolumab. Il y a encore des essais en cours, donc oui, il y en a certains qu'ils positionnent en néoadjuvant mais je dirais que pour l'instant, le néoadjuvant n'a pas spécialement le vent en poupe dans cette situation, mais cela pourrait venir dans le futur, évidemment.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis étonnée sur le fait qu'on ne sait pas si l'effet s'épuisait au cours du temps. Je voulais savoir ce que Julien en pensait.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- En fait, quand on regarde la première courbe correspondant à la vraie analyse qu'on est supposé analyser, avec le moins de suivi, c'est-à-dire celle de décembre 2020, on a l'impression que les courbes de survie sans maladie ont l'air d'aller en se rejoignant, mais si on regarde la courbe avec 6 mois de suivi en plus, ce n'est plus le cas. Je ne sais pas si on a la possibilité d'afficher la courbe qui est exploratoire mais avec 6 mois de suivi de plus. Cela n'a pas l'air d'être le cas.

Je serais étonné, parce que ce serait une première, d'avoir une immunothérapie qui marche avec un effet comme une thérapie ciblée ou une chimiothérapie, c'est-à-dire des courbes qui finissent par se rejoindre au cours du temps. Ce serait quelque chose d'étonnant. J'ai envie de dire que cela n'a pas l'air d'être le cas sur les données de survie sans maladie exploratoires avec 6 mois de plus que l'analyse intermédiaire 1. Je présume que ce ne sera pas le cas, mais je ne suis pas devin non plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous. Je propose que nous passions au vote de cet AP et que nous le votions globalement. Nous reviendrons dessus si nécessaire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voudrais savoir pourquoi nous votons pour un accès précoce post-AMM alors que le droit commun a été voté il y a un an.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est que la négociation de prix n'est pas terminée.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Est-ce que ce système ne va pas se présenter de multiples fois ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous l'avons déjà eu. Il n'est pas bon mais ce n'est pas à nous de le régler. Il est pointé du doigt. Ce n'est pas simple. Nous en avons parlé avec le CEPS, avec Jean-Patrick Sales, mais ce n'est pas simple du tout à régler.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je ne dis pas que c'est simple.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Est-ce qu'il ne mériterait pas l'accès direct, si l'accès direct est confirmé ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un choix de l'industriel. L'accès direct comporte, pour les industriels, des contraintes assez importantes et je ne suis pas sûr qu'ils s'engouffrent dedans autant qu'on pourrait l'imaginer mais en théorie tu as raison.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas normal qu'on leur laisse le choix dans ce contexte.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix pour l'accès précoce dans ce dossier. C'est donc une autorisation d'accès précoce.