



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 février 2024

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.

Examen — Extension d'indication — KEYTRUDA 25 mg/mL (carcinome à cellules rénales) (pembrolizumab) — MSD FRANCE (CT-20584)

M. le Pr COCHAT, Président.- On va passer à KEYTRUDA, pour lequel il n'y a pas d'experts externes.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. KEYTRUDA va nous être présentée par la chef de projet. On va avoir la contribution de l'association A.R.Tu.R, ensuite évaluation par Julien Péron et Clara Locher. C'est à la chef de projet.

Une chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Aujourd'hui, je vous présente la demande d'extension d'indication de la spécialité KEYTRUDA, anticorps monoclonal anti-PD1, en association au KISPLYX, le lenvatinib.

L'indication de l'AMM est la suivante, en association au lenvatinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancées. Cette extension d'indication a été octroyée le 15 novembre 2021. Il n'y a pas eu de dispositif d'ATU, d'accès précoce ou d'accès compassionnel préalable pour KEYTRUDA dans cette indication.

Il faut noter que cette association a été évaluée par la CT en date du 22 mars 2022 pour le laboratoire EISAI, dans l'indication : KISPLYX, en association au pembrolizumab, en traitement de première ligne des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancées.

La CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III dans le traitement de première ligne au stade avancé du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. Aujourd'hui, c'est le laboratoire MSD qui demande l'inscription de cette même association, mais avec un libellé plus large que celui que la CT lui a octroyé auparavant.

Dans le cadre de cette demande d'extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III versus sunitinib, sans ISP pour l'histologie à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, et un SMR important, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique et avec ISP pour l'histologie non à cellules claires.

La, vous pouvez voir le schéma comparatif des périmètres de remboursement. D'un côté, vous avez celui qui a été octroyé à l'association à la demande du laboratoire EISAI en 2022, c'était restreint uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires. De l'autre côté, vous avez l'extension d'indication demandée actuellement par le laboratoire MSD, avec la demande de prise en charge du carcinome à cellules rénales non à cellules claires.

En première ligne de traitement du carcinome à cellules rénales avancé, la stratégie thérapeutique dépend de l'histologie de la tumeur ainsi que du pronostic de la maladie. Lorsqu'il s'agit d'une histologie de type à cellules claires, quel que soit le pronostic, une combinaison à base d'immunothérapie est privilégiée. Lorsqu'il s'agit d'un type non à cellules

claires, le cabozantinib est préconisé lorsqu'il s'agit d'une histologie de type papillaire. L'association ipilimumab — nivolumab est préconisée lorsqu'il y a un contingent sarcomatoïde. Enfin, l'inclusion dans une étude clinique est préconisée s'il n'y a pas de carcinome papillaire ou un contingent sarcomatoïde.

Pour rappel, dans l'indication, la commission a déjà évalué plusieurs thérapies, dont l'association KISPLYX-KEYTRUDA, qui vous a été présentée plus tôt, OPDIVO-CABOMETIX, BAVENCIO-INLYTA et KEYTRUDA-INLYTA.

À part l'association BAVENCIO-INLYTA, qui s'est fait octroyer un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, les autres spécialités ont eu un SMR important et une ASMR de niveau III. Le périmètre de remboursement a toujours été restreint en première ligne de traitement au stade avancé du carcinome à cellules rénales uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.

La présente extension d'indication repose principalement sur l'étude Keynote-581. Cette étude a été évaluée en 2022 lors de la demande portée par le laboratoire Eisai. Aujourd'hui, le laboratoire présente en plus les données de l'étude Keynote-B61. Il s'agit d'une étude de phase II non comparative qui a étudié le taux de réponse objective du pembrolizumab en association au lenvatinib en première ligne de traitement des patients atteints du carcinome à cellules rénales avancé non à cellules claires.

Concernant la population analysée, 58,9 % avaient un carcinome de type papillaire, 18,4 % avaient un carcinome de type chromophobe et pour 12,7 % toutes, ils n'étaient pas classifiés. À l'inclusion, 38,6 % des patients avaient une maladie métastatique et 61,4 % avaient une maladie récidivante. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objectif et il était de 50,6 %. En absence de gestion du risque alpha, les critères de jugement secondaire ne seront pas présentés.

Pour conclure, les données de la nouvelle étude ne peuvent pas être retenues pour quantifier l'apport thérapeutique de KEYTRUDA en association au lenvatinib. Par ailleurs, la population incluse est hétérogène et il y a une absence de comparateur dans l'étude.

Pour ce dossier, nous avons sollicité les expertises du professeur Julien Péron pour l'oncologie et de Docteur Clara Locher pour l'expertise méthodologique. Nous avons également eu une contribution de l'association patients A.R.Tu.R. Je laisse maintenant la parole aux experts.

M^{me} le Pr COCHAT, Président. - Merci, mais on va commencer par l'association A.R.Tu.R.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Je vous présente l'association A.R.Tu.R. C'est l'association pour la recherche sur les tumeurs du rein. Il y a 183 adhérents, 15 bénévoles et c'est une association non agréée. Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ? Ils nous présentent les traitements. La néphrectomie partielle ou élargie est le traitement de référence du cancer du rein localisé. Cependant, 30 à 40 % de patients opérés vont présenter une récurrence locale ou métastatique. 80 % des cancers sont à cellules claires et 20 % sont à cellules non claires.

Ils nous notent sur les effets indésirables liés au traitement : la fatigue, le syndrome main-pied, les diarrhées, les pertes d'appétit, l'inflammation des muqueuses, la pression artérielle, la thyroïde et des maladies auto-immunes. De plus, les effets sur la vie sociale, avec la réduction des activités sociales, la peur de la récurrence, le décalage par rapport aux autres, pas de protection pour son avenir, impact financier, social et la vision négative de l'avenir, et sur la libido.

Les effets sur la vie sociale et psychologique sont importants dans le ressenti des patients. C'est une conséquence prépondérante et importante sur ces effets indésirables. Cela remonte très tôt lors des échanges avec les membres de l'association, mais il faut noter que cela apparaît rarement dans les études de phase III. Il n'y a pas d'étude sur la qualité de vie et notamment les effets sociaux liés à la maladie et aux traitements.

Même si actuellement les associations comme l'AFOS ainsi que les organisations gouvernementales comme l'INCA commencent à prendre en considération ces impacts sociaux dus au traitement, leur prise en compte est très peu couverte par les soins de support avec une grande inégalité d'accès dans les établissements.

Je vais laisser tout ce qui concerne les études cliniques qui vont être développées. L'impact de la maladie sur les proches et les aidants. Il y a un impact sur la vie affective, sur la vie sexuelle, sur la vie sociale, des impacts psychologiques sur les aidants, des aspects financiers et d'autres aspects : réduction de la vie sociale, décalage par rapport aux autres. On reprend textuellement le copier-coller de ce qui a été annoncé pour les patients, qui est ressenti aussi par l'entourage.

Les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée, pour le groupe des patients à cancer métastatique, le type de cancer se répartit : 75 % des patients ont un cancer à cellules claires et ils reprennent ce qu'ils ont dit au départ avec un décalage sur les pourcentages. Après, ils décrivent les traitements, je ne vais pas les reprendre.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ? Ce sont les inconvénients avec les effets indésirables plus ou moins importants en fonction des patients. Notons aussi l'apparition de maladies auto-immunes par les traitements d'immunothérapies qui, parfois, ne sont pas réversibles. Il faut toutefois noter que les professionnels de santé maîtrisent de plus en plus les effets indésirables avec un suivi actif et la mise en place d'examen en amont du traitement afin de détecter les patients potentiellement à risque de certains effets indésirables.

Quels sont les arguments vous permettant de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas vos besoins ? Il nous semble important d'avoir une panoplie importante de traitement en première ligne de l'indication, pembrolizumab plus lenvatinib en fait partie. Actuellement, le besoin de prise en compte des cancers du rein est presque entièrement couvert dans l'attente de nouvelles molécules. La combinaison pembrolizumab et lenvatinib en partie, mais uniquement pour 75 % des patients diagnostiqués d'un cancer du rein métastatique.

Avec le médicament évalué, il n'y a rien.

La demande concernant cette association est faite pour tous les types de cancers du rein métastatiques. Cette indication nous semble tout à fait appropriée, car actuellement, il existe un grand vide pour les prescriptions dans les cancers non à cellules claires. J'en ai terminé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci Catherine. Julien, c'est à toi.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Merci. Vous avez compris que, même si le périmètre de l'évaluation est global, c'est surtout la question des non à cellules claires qui est posée aujourd'hui.

La situation me semble un peu particulière parce que pour ce dossier, comme ça l'a été pour tous les dossiers précédents, ces dernières années, des nouvelles molécules dans le cancer du rein, les AMM couvrent l'ensemble des cancers à cellules rénales, alors que les études randomisées, les études *princeps* n'incluent systématiquement que des cancers à cellules claires ou avec un minimum de composantes à cellules claires. Du coup, le périmètre de prise en charge de remboursement est systématiquement, pour ce dossier comme pour les précédents, limité aux cancers à cellules claires.

Du coup se pose la question de comment prendre en charge des cancers non à cellules claires, dont les deux principales histologies, au niveau épidémiologique, sont le papillaire suivi du chromophile. Qu'a-t-on, en gros, comme données pour décider de la façon de les prendre en charge ? C'est jusqu'ici uniquement des phases II qui, jusqu'ici, faisaient maximum 50 patients en termes de taille d'échantillon. Si on veut résumer les résultats, on avait pu voir dans ces phases II un effet assez limité des immunothérapies en monothérapie. La meilleure était probablement l'association ipilimumab-nivolumab, une double immunothérapie associée à une toxicité non négligeable, dans une étude qui faisait 52 patients, c'était la plus grosse jusqu'ici, et avec un taux de réponse de 20 %, une médiane de PFS de 3,7 mois, avec des cancers inclus qui étaient essentiellement des cancers papillaires. C'étaient des résultats jugés insatisfaisants.

Ensuite, la meilleure association qui était jusqu'ici retenue, considérée comme la meilleure, c'était l'association cabozantinib-nivolumab, avec une petite étude de phase II de 40 patients, mais qui, cette fois-ci, trouvait des taux de réponse de 48 % avec des médianes de PFS un peu plus durables, une médiane de PFS à 12 mois. C'était celle qui était dans les discussions d'experts considérée comme la plus intéressante, mais vous avez vu, avec un niveau de preuve modérée.

L'association pembrolizumab-lenvatinib arrive avec la plus grosse étude réalisée jusqu'ici, 158 patients. C'est une étude non comparative, une phase II qui a l'avantage d'être dédiée. Elle inclut essentiellement des histologies papillaires suivies du chromophile et avec quelques cancers de translocation qui est un autre type histologique, ce qui correspond à ce qui est attendu à l'épidémiologie des patients en pratique. Mais évidemment, cela fait une population hétérogène, puisque ce ne sont pas les mêmes maladies. On peut reconnaître des résultats intéressants, puisque le taux de réponse est rapporté à 49 %, et avec, *a priori*, des réponses durables, puisque la médiane de survie sans progression est d'environ 18 mois.

Il n'y a pas de comparaison, même indirecte, versée au dossier, ce qui est évidemment dommage, mais Clara le détaillera juste après. La situation est que si jamais on essayait, dans une réunion scientifique, de se dire quel est le traitement le plus prometteur, ou avec le meilleur niveau de preuve pour traiter ces patients, ce serait probablement effectivement l'association pembrolizumab-lenvatinib qui serait retenue.

A-t-on une certitude sur la valeur ajoutée du pembrolizumab, de l'immunothérapie par rapport à lenvatinib-monothérapie ? Non. Les résultats sont-ils encourageants ? Oui, le taux de réponse et la durée des réponses, la médiane de PFS, sont bons. Pour information, si on fait une comparaison indirecte, ils sont plutôt un peu moins bons que ce qui est retrouvé dans les cellules claires, où le taux de réponse est de 71 % et la médiane de PFS avoisine les deux ans. C'est un peu moins bon, mais ça reste effectivement très encourageant.

Il est impossible de quantifier le bénéfice de l'association par rapport à autre chose. Par rapport à rien, on peut, mais par rapport à autre chose, il est impossible de quantifier la valeur ajoutée de chacune des molécules prises isolément par rapport à la bithérapie.

Néanmoins, pour moi, comme l'AMM intègre ces histologies non à cellules claires, j'aurais tendance à être un peu plus souple que dans une situation où c'est un dossier qui est intégralement une nouvelle AMM qui arriverait dans une population dédiée. Mais il faut reconnaître que la méthodologie du développement dans cette sous-population précisément à cellules claires n'atteint pas les standards habituels requis pour les nouvelles molécules.

La situation actuelle est néanmoins assez gênante, dans le sens où les nouvelles molécules, et notamment les nouvelles associations d'immunothérapie plus TKI, sont utilisées hors périmètre de remboursement dans l'ensemble des centres experts prenant en charge les cancers du rein dans ces histologies non à cellules claires, avec des arguments cliniques que l'on comprend très bien. Il y a une démonstration sur les phases de non comparatif qu'il y a une efficacité, donc ne pas administrer de traitement ne serait probablement pas possible, ou très difficilement acceptable. Et aucun des traitements, que ce soit d'ailleurs en bithérapie ou en monothérapie, n'est inclus dans un quelconque périmètre de remboursement. C'est ce qui fait que les centres experts l'utilisent et les plus petits centres ou les cliniques privées les utilisent de façon inconsistante, de façon non homogène. Cela produit une situation en termes d'offre de soins globale qui me semble assez peu satisfaisante.

Je vais passer la parole à Clara.

Dr LOCHER, membre de la CT. - Je n'ai pas grand-chose à rajouter, juste que comme cela a déjà été dit, je ne comprends absolument pas le plan de développement. On commence par une étude de phase III qui exclut les histologies. On donne une AMM qui ne fait pas référence à l'histologie, donc qui laisse à penser que cette AMM inclut dans son périmètre les carcinomes rénaux avancés non à cellules claires. Finalement le premier laboratoire qui vient demander un périmètre de remboursement lui-même d'emblée exclut les carcinomes rénaux non à cellules claires. Et en parallèle, il y a un essai clinique, Keynote-B61, qui doit évaluer le bénéfice de cette association chez les patients avec carcinomes rénaux avancés non à cellules claires, mais les seules données dont on dispose actuellement, c'est cette fameuse étude de phase II non comparative. Il n'y a aucune recherche de comparaison ni directe ni indirecte.

Je ne comprends pas la stratégie. Si dès le départ, on les exclut de cette première étude de phase III qui était l'étude Keynote-581, c'est bien qu'on pense que potentiellement, il y a des pronostics et probablement une hétérogénéité de l'effet de traitement. Puis là, finalement, l'AMM ne tient pas compte du fait que ces histologies non à cellules claires sont exclues, et on revient avec une étude de phase II qui, malheureusement, ne permet pas d'évaluer le bénéfice de cette association. C'est le premier point, mais je pense que cela a été largement discuté.

Le deuxième point que je ne comprends pas, c'est que dans le document, on nous parle d'une population cible d'environ 8 000 patients. Si on considère que 20 % de ces patients sont des patients avec des histologies non à cellules claires, cela veut dire que rien qu'en France, il y aurait à peu près par an 1 600 patients avec histologies non à cellules claires susceptibles d'être inclus dans un essai clinique. Je ne comprends pas le plan de développement, je ne comprends pas de ne pas faire d'essai clinique, de contrôler, randomiser pour apporter un niveau de preuve clair qui permette d'évaluer, d'ailleurs à la fois la monothérapie ou l'association de pembrolizumab et de lenvatinib dans ces histologies non à cellules claires.

Je n'ai pas grand-chose de plus à ajouter. C'est une étude de phase II en méthodologie, je ne peux rien dire. Il n'y a pas de données comparatives, ni directes, ni indirectes.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je suis d'accord avec toi, Clara, c'est très embêtant parce qu'on n'a pas de données, c'est très hétérogène dans la population ciblée. En même temps, j'ai tout de même été alerté par ce que nous a dit Julien qui disait que dans ce cas, c'est ce qu'il utiliserait, et c'est ce que la plupart des gens utiliseraient.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Le problème, c'est le plan de développement, je ne comprends pas. Pourquoi faire *a posteriori* après une étude de phase III, une étude de phase II ? Je considère que cette étude de phase II ne s'entend pas étant donné la rareté de la maladie, puisque si c'est vrai qu'il y a 8 000 patients en France, on est à 1 600 patients qui auraient pu être inclus. Maintenant, que fait-on quand on nous apporte des plans de développement qui sont absolument inadaptés pour nous permettre de décider de l'intérêt et de l'amélioration du service médical rendu ?

M. le Pr COCHAT, Président. - Je ne te cache pas que notre première discussion au niveau du bureau, c'était de ne pas être favorable à cet élargissement d'indication.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - C'est toujours le même problème, ils nous apportent un peu de données, mais qui ne sont pas convaincantes au-delà tout de tout doute raisonnable de l'intérêt. On ne peut pas mesurer l'efficacité, on n'a aucune capacité de mesurer l'efficacité.

M. le Pr COCHAT, Président. - Tout à fait. Julien, tu veux peut-être très réintervenir ?

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Non, mais je ne suis pas en désaccord avec ce que dit Clara, elle a raison. La difficulté, c'est que fait-on d'un nouveau patient qui arrive actuellement avec un cancer non à cellules claires ? En plus, c'est très particulier, parce que ce n'est même pas du hors AMM, c'est du « dans l'AMM, hors périmètre de remboursement. » Ce qui fait

qu'en pratico-pratique je comprends que le hors AMM est autorisé dans des maladies rares, mais là, on n'est même pas hors AMM. Je comprends que des hôpitaux non experts se restreignent à utiliser ces traitements. Je trouve cela gênant, parce que je pense que l'intégralité, évidemment, je ne suis pas allé demander à tout le monde, soit l'intégralité, soit l'immense majorité des centres experts ne se gênent pas. Traités jusqu'à présent par cabozantinib-nivolumab, ils vont passer probablement tous au pembrolizumab-lenvatinib, ce qui me gêne.

Mais après, en termes de niveau de démonstration dans le sous-groupe non à cellules claires, que voulez-vous ? Je ne peux que rejoindre Clara.

M. le Pr COCHAT, Président. - Bien sûr. Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Ce qui me dérange, dans la diapositive qui a été présentée par la chef de projet, c'est ce qui dit que quand on a un cancer du rein non à cellules claires, on est intégré dans un essai clinique. Les cliniciens considèrent-ils une étude clinique comme étant un traitement ? Éthiquement, cela me dérange parce que ce ne sont pas du tout les mêmes règles et ce n'est pas un accès pour tous au traitement. Puisque là, un essai clinique, pour moi d'abord, l'inclusion, ce n'est pas tout le monde. En fonction des territoires, l'accès n'est pas garanti. Ce n'est vraiment que pour les gens qui vivent dans des grandes villes et près des grands centres. Ensuite considérer qu'une étude clinique est un traitement, le raccourci me dérange énormément. C'est tout ce que je voulais rajouter.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Je peux rajouter là-dessus qu'en plus, cette phrase a été écrite dans le contexte particulier de l'étude pembrolizumab-lenvatinib. C'est-à-dire qu'actuellement, il n'y a pas, à ma connaissance, d'études cliniques ouvertes un peu partout en France. En pratique, cette phrase a été écrite au moment où il fallait inciter les investigateurs à inclure dans l'étude pembrolizumab-lenvatinib.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Ça me dérange énormément sur le principe, parce que nous, en tant qu'association de patients, on déplore que ce raccourci soit fait. On le voit au niveau européen également. On confond un essai clinique avec un traitement. Là, c'est vraiment une expérimentation. On n'a pas la certitude quand on va dans un essai que le traitement va être efficace, et que la tolérance va être bonne. Cela reste une incertitude totale, et c'est un biais dans l'information qui est donnée aux patients. Je ne peux pas vraiment valider ça en tant que représentante des usagers.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, mais tu as raison, c'est un peu choquant. Clémence.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT. - Si jamais on reproche au laboratoire les schémas de développement et non clairs avec la succession des études, comme l'a dit Clara, et malgré tout, il y aurait *a priori* des patients suffisamment nombreux pour éventuellement avoir des données si on le souhaitait vraiment, n'est-ce pas là l'occasion ? Parce que Julien semble tout de même dire que cette association serait privilégiée en pratique. N'est-ce pas l'occasion de donner un SMR conditionnel ? N'est-ce pas l'occasion de mettre du conditionnel parce que la maladie est grave ? Peut-on espérer encourager le laboratoire à faire un développement ou à

faire des comparaisons pour nous aider à avancer ? Que pensez-vous de cette histoire de conditionnel ? On l'utilise rarement. Cela ne peut-il pas être une occasion de la placer ?

M. le Pr COCHAT, Président. - J'y pensais au même moment, mais quand on est conditionnel, et là, je me retourne vers la chef de projet, il faut qu'on le soit vis-à-vis d'éléments très précis. Or, aura-t-on les réponses à la conditionnalité dans le plan de développement ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Je n'ai rien vu sur *Clinical Trials* qui laisse à penser que l'association serait testée dans cette indication, dans un RCP.

M. le Pr COCHAT, Président. - Une population plus focalisée.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - On pourrait conditionner à une comparaison indirecte versus des données d'Aurélien.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Je m'étais posé la question mais justement, qu'as-tu comme données existantes dans cette population ? Ce que tu semblais dire, c'est qu'ils étaient d'emblée exclus de la plupart des essais cliniques.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Absolument. Il y a des données d'essais cliniques de 40 ou 50 malades, donc pas grand-chose. Par contre des données de vraie vie, c'est vraiment faisable à collecter, il me semble. Encore une fois, les patients ne sont pas hyper rares. Ils ne sont pas nécessairement pris en charge en centre de référence, mais justement, cette problématique de l'accès aux molécules au tout de même qu'ils ont tendance, même si ce n'est pas systématique, contrairement aux vraies maladies rares, aux cancers rares identifiés dans les centres de référence, il n'y a pas de centre de référence officiel de ce type de cancer, à être envoyés dans les gros centres.

Si jamais le G-TUG voulait créer une base d'ailleurs il doit y en avoir une qui existe déjà, mais je ne suis pas au courant, ou voulait organiser une base de données qui puisse servir de comparaison indirecte versus par exemple des TKI en monothérapie, ce qui a tout de même été longtemps administré à ces patients, à mon avis, ce serait faisable.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT. - Est-ce à nous juger de la faisabilité dans l'immédiat ? Ne peut-on pas aussi dire qu'on donne un SMR conditionnel sur les résultats encourageants ? Je ne connais pas les délais, lorsqu'on donne une conditionnalité, mais n'est-ce pas une manière aussi d'encourager, dans un an, un an et demi, à avoir un début de retour ? Je ne sais pas. Juste dire qu'on laisse tomber parce qu'ils ne pourront jamais le faire, je trouve ça un peu facile.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Ça aurait dû être dès le départ une comparaison directe. En gros, on leur donne une porte de sortie en leur donnant la solution avec une comparaison indirecte.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT. - On pourra ne pas poursuivre s'il n'y a rien qui arrive dans les suites. C'est à eux de saisir l'occasion ou pas.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, parce que tout de même, on a les patients derrière. Je suis d'accord avec toi, Clara, sur la rigueur qu'on doit mettre, mais dans la mesure où c'est un choix qui semble être probablement celui qui sera fait par les cliniciens, c'est un peu embêtant de ne pas tenter de le valider au mieux. La proposition de Julien me paraît entendable, même si elle n'est pas optimale du tout. Fondamentalement, je suis de ton avis, mais c'est vrai qu'on est un peu coincé par l'industriel.

Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur ce qui a été dit sur les inclusions dans les essais. Il y a tout de même une grande littérature qui montre qu'un malade pris en charge dans un essai a un pronostic amélioré. Je voulais tout de même un peu diminuer la remarque tout à l'heure sur l'inclusion dans les essais. Ce n'est pas un traitement, bien sûr, mais ce n'est pas quelque chose qui est négatif pour les patients. C'est ce que je voulais souligner. Il y a une littérature abondante pour dire qu'un malade pris en charge dans un essai, quel que soit le bras, s'en sort mieux qu'un malade qui n'est pas pris en charge dans un essai.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Oui, je suis d'accord Sylvie. Ce n'est pas la question, mais ce n'est pas considérer un essai comme un traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Non, bien sûr.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Effectivement, ça comprend le suivi, mais éthiquement, ça me dérange, c'est pour ça que je le dis. Honnêtement, il y a une information à donner, un consentement éclairé et des règles à respecter qui ne sont pas à respecter dans le cadre d'un traitement validé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Oui, tu as raison. Je voulais juste bien distinguer les deux choses.

Une chef de projet pour la HAS. - Madame Simonin, cela aurait pu peut-être porter à confusion, mais ce n'était pas du tout pour dire que c'était un traitement. C'était pour dire que c'étaient des recommandations de prise en charge que j'ai retrouvées.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Ce n'est pas une prise en charge, un essai, c'est un essai, c'est une expérimentation. C'est ce qui m'a perturbée, je le dis, parce que c'est un raccourci que l'on voit arriver de plus en plus. Certes, Sylvie a raison, ils sont mieux suivis, ils sont encadrés et quand il y a un problème, on les sort. Mais quand c'est randomisé, et qu'on n'est pas dans le bon bras, on ne le sait pas forcément, donc il y a aussi ce problème. Il faut tout de même connaître bien les règles et ne pas aller dans ce raccourci. Nous y tenons beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je suis désolé pour tous ceux qui ont la main levée, mais je ne pourrais pas vous passer la parole. On a déjà repris du retard. Je suis désolé. J'aimerais juste l'avis du SEM, des adjoints sur la faisabilité d'un SMR conditionnel dans ce contexte.

M. BEAUFILS, pour la HAS. - La chef de projet vous a mis la diapositive en annexe sur ce qui est écrit dans la doctrine sur le SMR conditionnel. C'est vrai qu'on ne l'a pas abordé. Par

rapport à vos discussions, effectivement, il y a plein de points qui sont cohérents avec le SMR conditionnel, ce sont les premiers points. Néanmoins, le point qui paraît bloquant, c'est le plan de développement qui permettrait de lever les incertitudes à court terme, sur la base des études cliniques qui seraient à venir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il y a le bémol que Julien a introduit qu'on peut prendre en compte tout de même. Je ne sais pas si Camille est par là, mais pourrait-on considérer qu'une comparaison indirecte aurait sa place ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Pierre, le niveau de preuve va être catastrophique en faisant ça. C'est-à-dire qu'on essaie d'aboutir à la méthodologie pour rentrer dans des difficultés de prise en charge de patients avec un candidat médicament qui n'est pas un médicament.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Peut-on arrêter de se faire des nœuds au cerveau ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais le problème, c'est que j'anticipe. Si on est cohérent avec nos règles méthodologiques, on va lui mettre un SMR ou ne pas lui mettre d'indication dans cette population.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, mais l'industriel fait un essai

M. le Pr COCHAT, Président.- On va être en dissonance totale avec ce que font les oncologues.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est ce qui leur appartient. S'ils ont validé des taux de réponse sur un mono-bras, cela leur appartient.

Un intervenant.- Notre rôle est-il de valider des...

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Traiter, c'est prescrire un traitement.

M^{me} le Pr CHEVREY, membre de la CT.- C'est comme tout à l'heure. Il faut qu'on réfléchisse à notre rôle. Est-on là pour valider ce que font les cliniciens uniquement ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- On est là pour accompagner au mieux aussi.

Un intervenant.- Non, on est là pour évaluer.

Un intervenant.- Ce n'est pas la CT. Ce sont les cliniciens qui accompagnent.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On est là pour évaluer les médicaments, sur la base des données qui nous sont fournies par les industriels, c'est ça notre mission.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- S'il y avait déjà eu une comparaison indirecte bien faite, on aurait probablement été plus à même d'accepter les choses, d'où le fait que demander cette comparaison indirecte, j'avoue que cela me semble une bonne idée. Si jamais il y avait

eu une comparaison indirecte bien faite dans ces maladies où il n'y a jamais eu d'essai comparatif réalisé, je pense que nous aurions eu la souplesse de valider l'indication, d'où le fait que la proposition de Clémence qui discutait d'exiger la comparaison indirecte dans le cadre d'un SMR conditionnel me semble être pas mal. Parce que cela veut dire qu'on demanderait le meilleur niveau de preuve qui n'ait jamais été fourni dans ce type de maladie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ça fait une jurisprudence qui ouvre la porte à beaucoup d'incertitudes qu'on met en avant.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela revient à dire qu'on peut se passer d'essai randomisé dans une situation, et uniquement se reposer sur des comparaisons indirectes. Il me semble me souvenir tout de même, qu'on va voir tout ça tout cet après-midi, que les comparaisons indirectes qui sont réalisées sont rarement de très bonne qualité pour lever les incertitudes. Il me semble que dans la majorité des cas, on ne s'en sent absolument pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Qui plus est, dans une pathologie qui n'est pas rare.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote, et je vous laisse opter pour le SMR que vous souhaiterez. Je pense que l'ASMR ne pose pas trop de problèmes, mais le SMR peut en poser. On y va Stéphanie.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour vous rappeler que la demande d'inscription était dans toute l'indication. Il faut donc voter pour l'alignement éventuel. Après, vous vous prononcez sur la partie qui n'est pas couverte par le remboursement pour cette association.

M. le Pr COCHAT, Président.- Mais on l'a déjà voté dans l'indication cellules claires.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, c'était le KISPLYX. C'était l'autre laboratoire qui le présentait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tu as raison. Il faut donc que l'on vote sur cellules claires et non à cellules claires, séparément, tout à fait.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Inaudible. Problème technique, coupure son.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

Aurélien10

G-TUG.....11

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