



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen — Post-AMM — Première demande - KEYTRUDA / Examen — Extension d'indication — KEYTRUDA

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous voyons maintenant KEYTRUDA dans les voies biliaires. C'est une demande d'accès précoce post-AMM. Après le chef de projet, nous aurons Hugues Blondon, Ariane Mallat et Sylvie Chevreton.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous, il s'agit d'une extension d'indication pour KEYTRUDA pour le droit commun et pour la même indication, ils demandent un accès précoce post-AMM.

L'indication concernée est la suivante. Il s'agit de KEYTRUDA en association à la gemcitabine et au cisplatine dans le traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome des voies biliaires localement avancé non résécable ou métastatique.

Pour le droit commun, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III par rapport à la chimiothérapie et un ISP avec une place dans la stratégie thérapeutique comme traitement de première ligne.

Pour l'AP post-AMM, ils demandent donc un accès pour cet AP.

Je vais faire un bref rappel sur la stratégie thérapeutique puisque nos experts vont revenir dessus. Aujourd'hui, selon les recommandations françaises du Thésaurus national de cancérologie digestive, le traitement de première ligne est fondé sur une chimiothérapie palliative, mais diffère selon l'indice de performance (ECOG) du patient.

Pour les patients avec un ECOG 0-1, donc un bon état général, c'est l'immunothérapie par durvalumab — IMFINZI — ou le pembrolizumab en association avec le protocole CISGEM, qui est le cisplatine et la gemcitabine. Ce protocole était utilisé avant 2022 en France. C'était la référence, donc cette chimiothérapie était pendant des années la référence en traitement de première ligne.

À partir de 2022, le 22 septembre 2022, vous avez autorisé un accès précoce pour le durvalumab, qui court jusqu'à présent. Il date d'un an et demi. Vous avez évalué par ailleurs le droit commun pour cette molécule pour laquelle vous avez attribué un SMR important et une ASMR IV versus la chimiothérapie par CISGEM.

Pour les patients avec un score ECOG 2, c'est la gemcitabine en monothérapie qui est proposée en premier lieu ou CISGEM avec un grade B. Les stades ECOG 3 et 4 relèvent plutôt de soins de support exclusifs selon accord d'experts.

Il y a d'autres options thérapeutiques mentionnées dans le Thésaurus national de cancérologie digestive. Pour les patients qui ont une contre-indication au cisplatine, il est proposé un protocole GEMOX, donc gemcitabine-oxaliplatine, et en cas de contre-indication à la gemcitabine, ce sera un protocole à base de capécitabine et oxaliplatine.

Pour le dossier qui nous concerne, la firme a fourni la même étude pour l'accès précoce et pour le droit commun. C'est une étude de phase 3 randomisée en double aveugle KEYNOTE-966 qui a comparé l'ajout de pembrolizumab à cette chimiothérapie jadis de référence, la gemcitabine-cisplatine, versus cette même chimiothérapie administrée seule chez 1 069 patients adultes non précédemment traités pour un cancer des voies biliaires, au stade localement avancé non résécable, récurrent ou métastatique.

Le critère principal pour cette étude était la survie globale. Cette étude a permis une démonstration d'une différence en valeur absolue sur les médianes de survie globale de 1,8 mois en faveur du groupe pembrolizumab + gemcitabine-cisplatine. Il y avait deux autres critères qui étaient secondaires, mais avec gestion du risque alpha. Sur ces deux critères, qui sont la survie sans progression et le taux de réponse globale, il n'y a pas eu de différence démontrée.

La qualité de vie était un critère exploratoire. Sur le plan de la tolérance, on retient quelques éléments. Nos experts reviennent un peu dessus. Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 26,1 % du groupe pembrolizumab versus 22,8 % dans le groupe chimiothérapie seule. La fréquence des événements indésirables graves a été similaire entre les deux groupes, 52,2 % et 49,3 % dans le groupe chimiothérapie. C'était les mêmes proportions à peu près pour les événements avec un grade supérieur ou égal à 3. Ils étaient également similaires.

Nos experts sont Ariane Mallat et Hugues Blondon pour la partie clinique et Sylvie Chevret, à qui on a demandé un avis méthodologique sur l'étude présentée. Par ailleurs, nous n'avons pas de contribution d'association pour ces deux dossiers. Je vais laisser la parole à nos experts dans l'ordre qu'ils souhaitent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ariane, peut-être ?

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Nous sommes convenus, Hugues et moi, de faire un rapport à une seule voix parce que nous sommes globalement d'accord sur les points essentiels de cette étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous vous en remercions.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- J'ai envoyé ma présentation au chef de projet ce matin. Je vais faire un certain nombre de commentaires d'abord dans le cadre de la demande d'accès précoce post-AMM.

Comme l'a dit le chef de projet, le dossier repose sur une étude de supériorité multicentrique, randomisée, en aveugle, contrôlée versus placebo, donc pembrolizumab-CISGEM versus placebo-CISGEM, avec une population cible qui apparaît cliniquement pertinente, qui regroupe 185 centres dont 6 en France, ce qui représente donc 8 % des patients et avec une stratification de l'allocation du traitement sur les critères usuels dans cette pathologie, c'est-à-dire :

- l'origine géographique, puisqu'il y a des différences épidémiologiques entre les pays occidentaux et l'Asie ;

- le stade localement avancé ou métastatique ;
- le site tumoral principal.

Concernant le traitement par gemcitabine-cisplatine, il est à noter que 8 cycles au maximum de cisplatine pouvaient être délivrés et que la gemcitabine pouvait être poursuivie jusqu'à progression ou tolérance inacceptable, ce qui est conforme aux pratiques usuelles en France. Le critère de jugement principal est bien sûr pertinent puisqu'il s'agit de la survie globale.

Je reviens rapidement sur les résultats. Sur la partie gauche de la plaque, vous avez les caractéristiques principales de la population. J'ai mis en rouge les points importants pour assurer la transposabilité des résultats. D'abord, concernant l'origine géographique des patients, il s'agissait de patients non asiatiques dans plus de la moitié des cas, et je vous ai dit, 8 % de patients originaires de centres en France.

Concernant le site original de la tumeur, nous avons 60 % environ de cholangiocarcinomes intrahépatiques. Concernant le stade avancé ou métastatique, nous avons une prédominance de patients atteints d'une forme métastatique, environ 80 %.

Vous avez à droite les résultats concernant le critère de jugement principal, c'est-à-dire la survie globale, avec des courbes qui s'écartent à partir du deuxième mois et qui ne se rejoignent pas, mais qui tombent bien, et donc des médianes de survie globale dans le groupe pembrolizumab de 12,7 mois et dans le groupe placebo de 10,9 mois, soit un gain en valeur absolue de 1,8 mois sur la survie médiane et un HR de 0,83. C'est une différence significative.

Je vous montre très rapidement les résultats exploratoires des analyses en sous-groupes préspecifiées, qui sont cohérents avec les résultats sur le critère de jugement principal. Une remarque est que comme pour le traitement qui a été précédemment approuvé par la CT en première ligne à ce stade, qui est le durvalumab-CISGEM, le traitement semble moins efficace en cas de localisation extrahépatique ou de localisation vésiculaire.

Je ne reviendrai pas sur les critères de jugement secondaires. Le chef de projet vous a dit qu'il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans progression. Les autres critères de jugement sont exploratoires. Je note simplement que sur la qualité de vie, bien que ce soit des critères de jugement exploratoires, il ne semble pas y avoir de dégradation significative de la qualité de vie dans le groupe pembrolizumab.

Concernant la tolérance, les principaux résultats sont sous vos yeux, avec une durée médiane d'exposition qui est de l'ordre de 6 mois dans les deux groupes, des effets indésirables qui sont équilibrés globalement dans les deux bras de traitement, légèrement supérieurs dans le bras pembrolizumab, avec une toxicité qui est celle attendue habituellement avec l'immunothérapie, avec principalement, dans ce domaine, des atteintes cutanées, pulmonaires, thyroïdiennes, mais qui sont de gravité minime à modérée. Il est à noter un peu plus de décès liés au traitement dans le groupe pembrolizumab versus placebo.

Concernant les critères de la demande d'accès précoce, pour le premier critère, je ne vais pas revenir en détail là-dessus parce que nous avons eu l'occasion d'en parler à plusieurs reprises récemment. Le cholangiocarcinome est clairement une maladie grave et invalidante, avec un

diagnostic très fréquemment porté au stade précoce ou avancé, comme vous le voyez ici, et une médiane de survie des patients qui sont éligibles à un traitement qui est courte.

Sur le deuxième critère, celui de la prise en charge actuelle et l'existence de traitements appropriés, le chef de projet vous a rappelé la prise en charge actuelle au stade localement avancé ou métastatique. Après un drainage biliaire en cas d'ictère sont positionnés aujourd'hui par le TNCD le pembrolizumab associé à la CISGEM au même niveau que le durvalumab associé à gemcitabine chez les patients qui sont de score IP 0 à 1, et je ne reviendrai pas sur les options thérapeutiques déjà détaillées par le chef de projet sur les stades plus sévères.

Les deux combinaisons sont positionnées sur le même plan.

Existe-t-il un comparateur cliniquement pertinent ? Oui, c'est bien la combinaison durvalumab + gemcitabine qui a obtenu un accès précoce post-AMM en 2022 et une autorisation de remboursement en juin 2023, dans un essai de phase 3 dont les modalités étaient tout à fait superposables à celles de l'essai auquel nous avons à faire ici, à deux différences près, qui étaient, l'une, que la durée de traitement par gemcitabine était limitée à 8 cycles maximum contrairement au présent essai, et l'autre, qu'il y avait un peu plus de patients d'origine asiatique que de patients occidentaux dans cet essai.

L'étude avait concerné 700 patients et vous avez les résultats sur la survie globale avec un gain de survie modeste qui était, en valeur absolue, de 1,3 mois sur ce critère de survie globale médiane.

Nous avons donc considéré que le besoin médical était partiellement couvert.

Concernant la présomption d'innovation, oui, la population étudiée est représentative, c'est clair. Le critère de jugement, la survie globale, est pertinent. La quantité d'effet est modérée. Elle est représentée par une amélioration de la survie globale médiane en valeur absolue de 1,8 mois donc tout à fait modérée, qui est du même ordre que celle qui avait été mesurée dans l'essai TOPAZ-1 pour le traitement par durvalumab-CISGEM, dans la même indication en traitement de première ligne.

La tolérance apparaît acceptable et conforme à celle qui est attendue avec cette combinaison.

Nous avons considéré que le critère de présomption d'innovation n'était pas rempli, dans la mesure où est disponible actuellement en accès précoce la combinaison durvalumab CISGEM avec un bénéfice qui est du même ordre, dans la mesure où il n'y a pas non plus de comparaison face-to-face des deux lignes de traitement, mais en raison d'un développement concomitant, et dans la mesure où nous avons conclu à un besoin médical qui est partiellement couvert.

Concernant le dernier critère qui est le critère relatif au fait que le traitement ne puisse pas être différé, notre opinion est que la réponse à cette question est « non », dans la mesure où il y a déjà une combinaison thérapeutique disponible qui a fait la preuve d'une efficacité du même ordre dans une étude différente, mais comparé au même comparateur.

J'en ai terminé. Je laisse la parole à Hugues, qui a sûrement des choses à ajouter.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- En fait non, je n'ai pas grand-chose à ajouter. C'est juste pour dire qu'effectivement, le pembrolizumab n'apparaît pas apporter un bénéfice supplémentaire, ni en termes de tolérance ni en termes d'efficacité par rapport au traitement de référence actuellement disponible et à ce titre, il n'apparaît pas, comme l'a dit Ariane, pouvoir bénéficier d'un accès précoce.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais revenir sur deux choses. La première, ce sont les nombreux amendements au protocole, qui m'ont interpellée. On n'en parle pas souvent, mais il y en a trois qui ont porté sur les critères de jugement, l'amendement 2, l'amendement 4 et l'amendement 5. Au départ, dans l'essai, le critère principal était la PFS et c'est devenu l'OS au bout de 14 mois d'inclusion, avec un nombre de décès attendu qui était de 725 et deux analyses intermédiaires planifiées pour la survie après 500 et 616 décès.

Après, ils ont changé. Ils ont supposé que l'effet était retardé de 2 mois, ce qui n'est pas très important par rapport à tout à l'heure, donc ils ont fait des simulations, etc., ils ont modifié le nombre de décès attendu qui est passé à 818 et ils ont supprimé une analyse intermédiaire. Après, de nouveau, trois mois plus tard, ils ont ajouté une analyse intermédiaire qu'ils avaient supprimée. Toutes ces modifications, sans qu'il y ait de justification très claire, me mettent un peu mal à l'aise. Je ne sais pas trop quoi dire d'autre.

Il y a ces attermolements du laboratoire sur le critère de jugement principal et le bénéfice attendu. Est-ce que je fais une analyse intermédiaire ? Est-ce que je n'en fais pas ? Je dois avouer que je trouve cela toujours un peu interpellant qu'il n'y ait pas de justification vraiment extérieure à l'essai pour comprendre ces changements. Cela dit, effectivement, en décembre 2022, on a une différence en survie qui a été commentée.

Là encore, il faudra que nous revenions un jour là-dessus. Ils ont utilisé des p de formulation unilatérale, et comme ils ont fixé un risque global à 2,5 %, on va dire que ce n'est pas très différent, si ce n'est que l'impressionnisme auquel vous êtes quand même assez réceptifs conduit à des valeurs de p qui sont effectivement diminuées par 2 par rapport à ce qu'on attendrait si elles étaient bilatérales, donc je pense que cela peut impressionner les lecteurs, si tant est qu'on juge sur la valeur de p.

La diapositive suivante montre la deuxième chose que je voulais dire sur l'essai, à savoir le critère secondaire clé qui est la PFS. Là encore, il y a eu un amendement sur le partage de l'alpha. Au départ, ils avaient une décision beaucoup plus stringente où ils partageaient le seuil entre la PFS et le taux de réponse globale, et ensuite, ils ont mis le même en divisant simplement par deux. C'est la même chose, c'est survenu assez tardivement, ils ont aussi supprimé une analyse intermédiaire, etc. Ils font cela à chaque fois.

Si on considère que cela a été fait indépendamment des données, c'est fait proprement. Là, manque de chance par rapport à tout à l'heure, on voit que le p est au-dessus du seuil défini, donc cela n'a pas suffi à démontrer une signification statistique sur la PFS.

Je n'ai rien d'autre à dire sur cet essai. Vous l'avez compris, ce qui m'a surtout gênée, ce sont les amendements nombreux en cours d'étude sur des critères quand même majeurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Apparemment, contrairement au cancer du poumon, il n'y a pas de surmortalité précoce liée au pembrolizumab. Pourquoi y aurait-il une mortalité exagérée peut-être par myocardite ou par effet cardiovasculaire alors que dans cet essai, il ne semble pas avoir été mis en évidence ? Quelle serait la différence ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les malades. Ils meurent peut-être d'autre chose. Je ne sais pas si on peut comparer un cancer du poumon et un cancer des voies biliaires. C'est peut-être aux cliniciens d'en parler aussi.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est frappant, parce qu'on expliquait un effet de mortalité précoce, et là, il semblerait qu'on ne le voie pas. Il y a peut-être une raison particulière.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense que quand tu regardes la courbe de survie, ils meurent tous très rapidement. La mortalité dans les cancers des voies biliaires, comme l'a dit Ariane, cela me semble catastrophique. C'est peut-être pour cela qu'on voit moins cette différence.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Serge pourra témoigner que le cancer du poumon n'est pas non plus...

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais là, est-ce que ce sont des cancers opérables, opérés et totalement réséqués ? Le dossier précédent, ce sont des cancers assez « limités » pour être totalement réséqués.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, là, ce sont des cancers avancés. On ne peut pas vraiment comparer.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Donc là, c'est noyé dans la mortalité du cancer métastatique.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- La seule chose que l'on puisse peut-être dire, mais c'est anecdotique, c'est qu'on le voit dans certains essais en digestif, il y a une surmortalité précoce très claire des immunothérapies lorsqu'elles sont administrées seules, et cette surmortalité précoce est souvent diminuée ou annulée lorsqu'une chimiothérapie est associée à l'immunothérapie, mais là, cela ne répond pas à la question, puisque dans les deux cas c'était une immunochimiothérapie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai plutôt une question réglementaire. Est-ce que la notion de développement concomitant que l'on va retrouver tout à l'heure dans le droit commun s'applique aussi pour l'accès précoce ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Non. Cette notion ne s'applique plus pour l'accès précoce. On prend juste en compte le dépôt concomitant des dossiers et l'accès au traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Voilà. Même si c'est à quelques jours, ce qu'il faut, c'est qu'il soit accessible quelle que soit la forme d'accès, accès précoce ou droit commun.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Là, le comparateur est utilisé en pratique courante quotidienne depuis un an et demi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Je propose que nous avancions sur cet accès précoce. Le Bureau était de l'avis des experts, c'est-à-dire plutôt pour un refus de l'accès précoce sur les arguments évoqués. Je vous propose que nous fassions comme d'habitude, c'est-à-dire que nous votions « oui » ou « non », puis qu'ensuite nous revenions sur les différents éléments du vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous êtes 22 membres à avoir voté contre l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons donc voter les critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Sur le premier critère, il y a 22 voix favorables. Sur le deuxième critère, il y a 21 voix défavorables et 1 voix favorable. Sur le troisième critère, il y a 20 voix défavorables et 2 voix favorables. Sur le quatrième critère, il y a 22 voix défavorables. C'est donc un refus de l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je propose que nous embrayions sur le droit commun.

Un chef de projet, pour la HAS.- La firme demandait un SMR important, une ASMR III et un ISP, sachant que pour le comparateur vous avez accordé un SMR important, une absence d'ISP et une ASMR IV.

Mme le Pr MALLAT, membre de la CT.- Je te laisse la parole, Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je veux bien, oui. En pratique, je pense que tout a été dit dans le débat sur l'accès précoce, à savoir qu'on a un comparateur de développement concomitant avec des résultats en termes d'efficacité très similaires dans une étude tout à fait superposable à celle qui est l'étude pivotale du médicament que nous voyons aujourd'hui.

Il y a des résultats très similaires notamment en survie globale qui est le critère de jugement principal des deux études, puisque dans l'un des cas, la différence médiane est de 1,8 mois et dans l'autre de 1,3 mois dans l'analyse principale et 1,6 mois dans l'analyse de suivi, ce sont donc vraiment des résultats touche à touche qui laissent penser que c'est un effet de classe des immunothérapies dans cette pathologie plutôt qu'un effet spécifique des molécules.

Il n'y a aucune différence notable sensible en termes de tolérance ou de qualité de vie qui puisse faire pencher en faveur de l'un ou de l'autre traitement, donc la proposition que nous faisons avec Ariane, sur ces données, en étant très bref, était d'aligner les deux médicaments,

et donc d'aligner le KEYTRUDA sur le durvalumab et de proposer un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Personnellement, je partage cette position. S'il n'y en a pas, je propose que nous votions en partant sur le principe d'un alignement ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour l'alignement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Du coup, je ne comprends pas bien la demande d'extension KEYTRUDA.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour IMFINZI, c'est une extension d'indication, donc c'est ce que vous venez de voter. C'est l'inscription de cette nouvelle indication dans le droit commun.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, ça marche.