



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 septembre 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.

1. KEYTRUDA — Examen — Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à KEYTRUDA.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui le dossier de la spécialité KEYTRUDA à base de pembrolizumab dans l'indication suivante : en monothérapie 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.

Il s'agit d'une demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire uniquement dans le traitement adjuvant par pembrolizumab après une intervention chirurgicale pour les patients adultes à risque accru de récurrence et atteints d'un carcinome rénal à cellules claires, qui représentent environ 80 % des cas.

Veuillez noter qu'il s'agit du premier traitement qui a obtenu une AMM au stade adjuvant dans cette indication. Je laisserai le Professeur Peron revenir plus amplement sur la stratégie thérapeutique et l'objectif de la prise en charge à ce stade de la maladie.

Pour rappel, lors du premier examen de ce dossier en janvier 2023, vous aviez conclu à un SMR important, une ASMR de niveau IV et une absence d'ISP, puis octroyé une autorisation d'accès précoce dans le périmètre restreint qui vous a été précédemment cité au regard notamment de résultats significatifs sur la survie sans maladie en faveur du groupe pembrolizumab dans l'essai support du dossier, l'essai KEYNOTE-564.

Il s'agit d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé contre placebo qui a inclus 496 patients randomisés selon un rapport 1 : 1, des patients qui étaient atteints d'un carcinome rénal à cellules claires uniquement, ce qui justifie le périmètre restreint du SMR dans lequel vous vous êtes prononcés et dans lequel revient le laboratoire.

Comme je vous le disais, cette demande de réévaluation fait suite à l'obtention de résultats significatifs sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha qui était la survie globale. Lors de la troisième analyse intermédiaire préspecifiée au protocole de l'essai, le laboratoire a obtenu des résultats significatifs qui vous sont présentés sur la slide, avec un HR à 0,62. Je ne reviendrai pas sur les résultats de survie sans maladie qui ont précédemment été évalués.

Il faut noter que le pembrolizumab a été associé à une incidence plus élevée d'événements indésirables graves toutes causes confondues et d'événements indésirables de grade 3 ou 4. Aucun décès n'a été attribué au traitement et aucun nouveau signal n'a été détecté au cours de cette nouvelle analyse. Les critères de qualité de vie étaient exploratoires et évalués au travers de trois questionnaires. On ne peut donc rien conclure sur ces éléments.

Deux éléments peuvent donc être particulièrement notés, les critères d'inclusion de l'étude qui justifient le périmètre d'indication restreint du SMR et dans lequel nous vous proposons

de vous prononcer aujourd'hui, et le profil de toxicité du pembrolizumab dans un contexte adjuvant notamment.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Julien Péron, que je remercie et à qui je cède la parole.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Merci beaucoup. Le contexte thérapeutique est cette fois-ci relativement simple puisqu'avant le pembrolizumab, en situation postopératoire du cancer du rein, il n'y avait aucun traitement qui avait pu montrer une efficacité et aucun traitement qui était utilisé en pratique, et ceci malgré un risque de récurrence et des décès en lien avec la maladie relativement importants.

Évidemment, on estime environ 30 % de risque de récurrence tous stades confondus. En sachant qu'évidemment, le risque de récurrence est très dépendant des facteurs pronostiques dont le premier, d'assez loin, est le stade d'extension de la maladie au moment de la chirurgie. Il y en a d'autres : le type histologique, le grade tumoral, la présence d'un contingent sacromatoïde, ce qui n'est pas bon, la présence d'embolies vasculaires et une zone extensive de nécrose tumorale.

À la phase métastatique, les chimiothérapies ne marchent pas ou quasiment pas. Les traitements qui sont très efficaces sont les inhibiteurs de tyrosine kinase antiangiogéniques — il y en a cinq ou six qui sont maintenant disponibles — et l'immunothérapie. C'est l'un des modèles tumoraux dans lesquels l'immunothérapie est très efficace. Il y en a plusieurs qui sont disponibles, le nivolumab, le pembrolizumab, l'ipilimumab, disponibles en association soit entre elles, soit associées à un inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF.

De façon un peu étonnante, vu notamment l'efficacité à la phase métastatique, les antiangiogéniques n'ont vraiment pas démontré d'efficacité en situation adjuvante. Il y a eu plusieurs études. Il y en a une seule qui a évoqué un effet positif avec le sunitinib dans un essai de phase 3, mais avec un bénéfice modeste en survie sans récurrence, et pas de différence du tout en survie globale, ce qui fait qu'il n'est pas utilisé.

Concernant l'immunothérapie, si on regarde les autres études que celles dont on parle aujourd'hui, il y en a plusieurs. Au moins trois autres essais de phase 3 ont déjà été rapportés, un avec l'atézoлизumab, un avec le nivolumab seul et un avec le nivolumab plus l'ipilimumab, et ces trois essais sont négatifs, ce qui du coup crée une discordance par rapport aux résultats dont on a parlé.

Pour formaliser la discussion, nous avons déjà évalué cette étude à partir des données de survie sans récurrence. C'était il n'y a pas très longtemps, en février 2023, et nous lui avons attribué un SMR important et une ASMR de niveau IV, ce qui semble logique vu les habitudes d'évaluation dans ce contexte.

Dans les commentaires qu'on peut faire sur l'étude, il y a le fait qu'il y a eu un travail important, peut-être un peu plus important que dans les autres études d'immunothérapie, pour essayer de sélectionner une population de patients à risque élevé ou à risque dit intermédiaire élevé de récurrence, ce qui est peut-être une des raisons pour lesquelles cette

étude s'en sort par rapport aux autres, mais il paraît très incertain que ce soit la seule explication.

Il est à noter qu'il y a une petite population, environ 6 % des malades, qui étaient des patients métastatiques opérés, c'est-à-dire avec des métastases opérées ou en tout cas opérables, ce qui est une originalité. Il y en aurait beaucoup dans cette étude. Cela pourrait faire poser la question de savoir si ce n'est pas cette sous-population qui entraînerait le bénéfice observé, mais le fait qu'elle soit très minoritaire, ainsi que les analyses en sous-groupes, sont plutôt rassurants là-dessus.

On a déjà dit qu'il y avait un bénéfice en survie sans récurrence. Nous n'allons pas en reparler. Là, ce qui nous intéresse, ce sont les nouvelles données, la survie globale, avec effectivement un bénéfice en survie globale sur des courbes qui restent immatures. Il serait intéressant de continuer de suivre l'évolution à long terme des patients qui ont été inclus dans cette étude. Néanmoins, il y a un bénéfice important en termes d'ampleur d'effet, avec un hazard ratio à 0,62, des courbes qui s'écartent de façon très substantielle, même si après 40 ou 45 mois de suivi, la probabilité de survie reste encore élevée. Il sera intéressant d'avoir des données à plus long terme. Il n'y a pas de sous-groupe évident qui semble ne pas bénéficier de ce traitement.

Sinon, après, il y a des données de tolérance qui n'ont pas changé par rapport à ce que nous avons déjà évalué, et qui ne sont pas en discordance par rapport à ce qu'on connaît de ces traitements d'immunothérapie, mais avec du coup, surtout par rapport à un placebo, surtout par rapport à rien, plus d'événements indésirables globalement, plus d'événements indésirables en lien avec le traitement, et à titre d'exemple numérique, les événements indésirables de grade III à V sont de 18 % dans le groupe placebo et de 32 % dans le groupe pembrolizumab, ce qui correspond à ce qu'on pourrait attendre.

Évidemment, comme dans tous les essais adjuvants, que ce soit dans le mélanome, dans le cancer du sein ou bientôt dans le cancer du col de l'utérus, dans ces situations, une certaine proportion des patients sont guéris par le traitement chirurgical. Le fait de pouvoir entraîner des événements indésirables avec un risque de séquelles, c'est le cas avec l'immunothérapie, puisque quand on crée une hypothyroïdie, c'est une hypothyroïdie qui est définitive, quand on crée une insuffisance surrénalienne, c'est aussi définitif, et donc a fortiori créer des événements indésirables mortels, mais a priori il n'y avait pas dans cette étude d'événement indésirable de grade 5 considéré par l'investigateur comme en lien avec le traitement, mais cela peut évidemment arriver. Tout cela doit faire discuter les indications. Il faut réserver le traitement aux patients à haut risque, mais qui correspondent à la population incluse dans l'étude donc c'est cohérent.

J'aimerais être capable d'expliquer la discordance des résultats observés ici avec les essais notamment du nivolumab, qui est une immunothérapie pour laquelle nous n'avons pas de raison de suspecter qu'elle soit moins efficace que le pembrolizumab. Je n'y arriverais pas. Il y a des petites différences en termes de critères d'inclusion, je vous l'ai dit, mais elles me semblent trop mineures pour expliquer l'hétérogénéité. À part dire que ce sont des molécules d'immunothérapie différentes et que donc il y a peut-être un effet biologique différent, je ne suis pas capable d'aller plus loin.

En tout cas, sur les données de l'essai, il y a un bénéfice qui me semble non discutable en survie globale, d'ampleur importante chez des patients qui sont à risque de décès substantiel. Le fait de diminuer ce risque de façon substantielle est un progrès, donc la revendication de passer à une ASMR III me semble légitime. Par contre, je ne vois pas bien l'intérêt de santé publique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Julien. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai deux questions et un petit commentaire. Dans ton rapport, on voit la différence d'un suivi à 6 mois. Sur une première courbe, les deux courbes se rejoignent, et avec 6 mois de plus de recul, elles sont parallèles. C'est juste une petite remarque amusante.

J'avais deux questions. La première est sur l'efficacité des anti-PD-L1 dans ce type de cancer. Si je fais le parallèle avec la pneumologie, quand on a un cancer qui est sensible à des inhibiteurs de tyrosine kinase, ce sont des cancers qui ont une pauvreté antigénique qui fait que l'immunothérapie ne marche pas. Ici, on a l'impression que c'est sensible aux TKI. Cela veut-il dire que ce sont des cancers qui ont une pauvreté antigénique qui pourrait expliquer la non-efficacité des trois quarts des anti-PD-L1 utilisés ? C'est ma première question.

Deuxièmement, en ce qui concerne le paradigme adjuvant, y a-t-il eu une évaluation par biopsie liquide pour voir si la survie était corrélée par la disparition des cellules tumorales circulantes ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Pour la question des TKI, ce n'est vraiment pas du tout le même modèle qu'en cancérologie pulmonaire puisque vous, vous avez d'un côté les cancers avec un driver fort et peu de mutations associées et une charge antigénique faible, etc. Là, en fait, ce sont tous les cancers du rein à cellules rénales, a fortiori à cellules claires, qui ont une haute expression du VEGF, mais ce n'est pas une expression mutationnelle, une mutation génétique qui explique cette dépendance aux VEGF. C'est pour être capable de survivre au milieu du rein, qui est un organe un peu particulier, où il faut a priori avoir cette haute expression de VEGF.

On n'est donc pas sur des cancers à driver fort versus pas de driver fort identifié. On est sur des patients qui ont tous beaucoup de mutations, beaucoup de charge mutationnelle, beaucoup de néoantigènes qui sont obligés, pour survivre dans leurs reins, d'avoir beaucoup de VEGF. Ce n'est vraiment pas du tout le même paradigme.

Sur votre question, je n'ai pas de notion qu'il y ait de biopsie liquide dans aucune des études dans le cancer du rein adjuvant. J'imagine que des gens doivent le faire de leur côté dans le cadre des cohortes, mais sur les essais cliniques, je n'ai pas de notion qui cela ait été fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Julien, est-ce que pour mieux évaluer la balance bénéfice/risque en situation adjuvante, tu peux nous rappeler la différence absolue de survie ? Le HR à 0,63, c'est vrai que c'est parlant, mais la différence absolue est importante également.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je ne vais pas parler de médianes, déjà parce que Sylvie nous a dit de l'éviter, et aussi parce que les médianes sont non atteintes. Je vais faire une analyse de graphiques. Si je me mets à 40 mois, on est autour de 85 % dans le bras placebo et autour de 92 %, je pense, dans le bras pembrolizumab.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Julien, lors de la première évaluation, tu t'étais interrogé sur la qualité de vie. Certes, elle était exploratoire, mais en sait-on davantage aujourd'hui ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Non, il n'y a pas eu d'actualisation fournie au dossier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autre question ou commentaire, le Bureau était de l'avis de Julien, avec une proposition d'upgrader le SMR de IVa III et de ne pas mettre d'ISP alors que l'industriel le demandait. Nous pouvons passer au vote, Stéphanie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je précise que la revendication du laboratoire, c'est une demande d'ISP qui n'avait pas été octroyée précédemment à une ASMR III. Nous vous proposons, comme l'a redit le Professeur Julien Peron, de rester dans le périmètre restreint au carcinome rénal à cellules claires.

Si Monsieur Blondon le souhaitait, j'avais le chiffre des ratios sur la survie globale.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, ce sera plus précis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Comme vous le voyez, à 48 mois vous avez un ratio de 91,2 % dans le groupe pembrolizumab vers 89 % dans le groupe placebo.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix contre un ISP. Concernant le SMR, il y a 22 voix pour un SMR important. Concernant le niveau d'ASMR, il y a 17 voix pour le niveau III et 5 voix pour le niveau IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est donc une absence d'ISP, un SMR important, une ASMR III. Merci.

(La séance se poursuit.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose une adoption sur table pour KEYTRUDA. Quelqu'un s'y oppose-t-il ?