



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 septembre 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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 (adénocarcinome gastrique, HER-2 positif) (pembrolizumab) - (CT-20803)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à KEYTRUDA, dans l'adénocarcinome gastrique.

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

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est notre cheffe de projet qui va présenter le dossier, et on a Hugues Blondon et Sylvie Chevret comme rapporteurs.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la spécialité KEYTRUDA dans l'indication suivante : « En association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique, localement avancé, non résécable ou métastatique, qui est HER-2 positif et également les tumeurs exprimées en PD-L1 avec un score CPS supérieur ou égal à 1. » Le laboratoire revendique dans cette indication un SMR important, une ASMR III versus trastuzumab en association à la bi-chimiothérapie et il revendique également un intérêt de santé publique.

Très rapidement, sur la stratégie thérapeutique, je fais passer Hugues Blondon revenir sur ce point si nécessaire. Le traitement de première ligne actuellement recommandé pour les tumeurs HER-2 positif, c'est la bi-chimiothérapie cisplatine ou oxaliplatine associée au 5-FU ou à la capecitabine associée au trastuzumab. En cas de tumeur HER-2 négatif, mais d'un score CPS supérieur ou égal à 5 ou supérieur ou égal à 10, actuellement, on a l'association bi-chimiothérapie avec soit KEYTRUDA, soit OPDIVO, qui ont déjà l'AMM et qui sont déjà pris en charge dans ces indications. Là, nous nous situons dans le périmètre des cancers qui seraient HER-2 positif et également qui auraient un score CPS supérieur ou égal à 1.

Les données à l'appui de cette demande, c'est l'étude KEYNOTE-811, une étude de phase III, comparative, en double aveugle, évaluant l'ajout de KEYTRUDA à une bi-chimiothérapie versus placebo plus bi-chimiothérapie, chez environ 700 patients. Le statut PD-L1 des patients est un facteur de stratification. J'indique tout de suite que 85 % de l'effectif de l'étude avait un score CPS supérieur ou égal à 1 et que ce périmètre restreint correspond au périmètre de l'AMM dans lequel vous allez devoir vous prononcer, donc les patients CPS supérieur ou égal à 1.

Un gain a été démontré en survie sans progression, en survie globale et en taux de réponse objective dans la population ITT, qui était la population d'analyse de cette étude, dont je vous ai présenté succinctement les résultats dans le tableau ci-dessous. Il y a un HR pour notamment la survie globale dans la population ITT de 0,80 et des médiums de survie de 20 mois dans le groupe expérimental, versus 16,8 mois, soit une différence de 3,2 mois, dans la population ITT. Un gain a également été montré dans la population AMM, c'est-à-dire la sous-population CPS supérieure ou égale à 1. J'indique simplement qu'il s'agissait d'un sous-

groupe exploratoire, que des tests d'interactions ont été réalisés et je laisserai Sylvie Chevret revenir sur ce point.

Les autres informations que je souhaitais vous apporter, c'est que les données de qualité de vie étaient exploratoires et que le profil de tolérance était notamment marqué par des effets indésirables immuno-médiés, finalement un profil de tolérance qu'on connaît déjà avec cette molécule.

Les points de discussion sont les suivants. Nous avons un gain en survie globale dont la quantité est à définir. On a une différence des médianes de 3,2 mois dans une population globale de l'étude, avec un profil de tolérance que nous connaissons déjà. Le résultat du sous-groupe de l'étude retenu par l'AMM est issu d'une analyse sans gestion du risque alpha. Ce sous-groupe représente tout de même 85 % de l'effectif de la population. Des tests d'interactions ont été réalisés.

On note également l'absence de données robustes sur la qualité de vie qui aurait permis d'évaluer l'impact de l'ajout de pembrolizumab à un protocole qui comprend déjà deux chimiothérapies au trastuzumab. De plus, nous n'avons pas de patients qui présentent un score ECOG supérieur ou égal à 2, comme souvent dans ce type d'études où seulement des patients avec un score 0 ou 1 sont inclus.

Je laisse la parole à Hugues. Merci.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT Nous avons un dossier qui concerne la prise en charge du cancer de l'estomac métastatique en première ligne et des tumeurs de la jonction œsogastrique qui se traitent de façon tout à fait similaire, et qui représentent dans cette étude à peu près un tiers des patients. C'est tout à fait légitime, du moins à ce stade de la maladie, de traiter dans le même groupe ces deux tumeurs qui ont un traitement à ce stade tout à fait similaire.

Actuellement, la prise en charge de ces tumeurs dépend clairement du phénotype de la tumeur. Lorsque la tumeur exprime HER-2 depuis une dizaine d'années, le traitement de référence, c'est l'association à la chimiothérapie classique de première ligne des cancers de l'estomac qui contient des sels de platine et du 5-FU, du trastuzumab, qui est un médicament anti-HER-2.

Plus récemment, lorsque les tumeurs surexpriment le PD-L1, les immunothérapies sont devenues le traitement de référence, car elles ont également démontré une amélioration de la survie globale en adonne de la chimiothérapie classique dans le sous-groupe des patients qui surexpriment PD-L1, avec un score CPS, avec des seuils un peu différents selon les tumeurs. A la limite, peu importe ce point, ce qui compte, c'est que c'est dans le sous-groupe des patients qui surexpriment PD-L1.

Dans les essais thérapeutiques sur les immunothérapies, dans le cancer de l'estomac en première ligne, les patients HER-2 ont été exclus. Cela faisait partie des critères d'inclusion avec les deux molécules de référence. Finalement, tout le monde se posait jusqu'à présent la

question de savoir si, chez les patients HER-2, l'ajout d'une immunothérapie pouvait éventuellement améliorer le pronostic. Là, on a une étude, une phase III randomisée, robuste, bien faite, qui va nous permettre de répondre à cette question.

C'est une étude dont la population correspond à la population attendue des patients qu'on traite pour ce type de pathologie, avec notamment seulement un tiers de patients asiatiques et deux tiers de patients occidentaux, ce qui est important parce qu'on avait déjà eu l'occasion d'en parler à plusieurs reprises, mais le pronostic et l'histoire naturelle de la maladie du cancer de l'estomac est différent en Asie et en Occident. La population est tout de même très majoritairement occidentale, donc les résultats peuvent probablement être transposés à la population qu'on traite en France.

J'ai oublié de vous dire que la population incluse est une population tout venant concernant la surexpression de PD-L1. Toutefois, cette étude a bien sûr été menée sur les tumeurs et la population a été stratifiée selon l'expression de PD-L1 avec un score CPS. Le score CPS est le score tout à fait classique pour regarder l'expression de PD-L1, il est bien corrélé dans les tumeurs digestives à la réponse et il tient en compte l'expression de PD-L1 à la fois sur les cellules tumorales et à la fois sur les cellules de l'environnement. C'est la particularité de ce score, mais je pense que ces détails importent peu. Toutes les tumeurs ont bénéficié d'une étude de l'expression de PD-L1, du score CPS, et les patients ont été stratifiés sur une expression supérieure à 1 ou inférieure à 1. Cette stratification est très importante. Les patients très majoritairement, comme l'a dit le chef de projet, à 85 %, exprimaient un score CPS supérieur à 1.

Les co-critères de jugement principaux de cette étude ont été très clairs et très propres, c'était la survie globale et la survie sans progression. Très clairement sur la population globale en intention de traiter, cette étude est tout à fait positive, à la fois sur le plan statistique et également sur le plan de la pertinence clinique des résultats, puisque le gain de survie est satisfaisant. Il y a trois mois de survie globale en médiane supplémentaire pour les patients traités et à peu près deux mois en survie sans progression. C'est un résultat tout à fait clair et en faveur de l'adjonction d'une immunothérapie chez ces patients, en addition du trastuzumab.

Il y a tout de même un point extrêmement important pour l'utilisation de ce produit et qui a justifié la restriction d'AMM. C'est une étude en sous-groupe, pour laquelle il n'y avait pas de contrôle du risque alpha, mais qui était une étude à la fois complètement logique sur le plan du mécanisme physiopathologique des immunothérapies. Également elle s'est réalisée sur une population, dont j'ai dit qu'elle était stratifiée. Cette étude a montré qu'il y avait une hétérogénéité très claire du résultat selon le score CPS, avec un résultat favorable, et un peu supérieur à ce qui était observé dans la population globale lorsque le CPS est supérieur à 1, avec une différence médiane de survie globale qui passait à peu près à quatre mois. En revanche, on avait un effet délétère en survie globale sur la population qui n'exprimait pas PD-L1, donc la population avec un CPS inférieur à 1.

Même si ce résultat, en l'absence de contrôle du risque alpha, n'a pas de valeur statistique, il a une pertinence clinique tout à fait claire qui doit amener à ne surtout pas prescrire, bien entendu, ce médicament dans la population où il est à risque d'avoir un effet délétère. C'est ce qui explique les restrictions au niveau de l'AMM et qui fait que logiquement, comme d'ailleurs chez les patients qui ne sont pas HER-2 positif, ce médicament doit être réservé à la population CPS supérieur à 1.

Sous réserve de cette restriction extrêmement importante, l'étude me paraît tout à fait robuste et me paraît soutenir clairement la revendication du laboratoire. Cette association va, de façon indubitable, devenir le nouveau standard thérapeutique pour les patients HER-2 positif avec un CPS supérieur à 1. Je soutiens la revendication du laboratoire sur le plan du SMR qui me paraît important, et de l'ASMR qui me paraît effectivement de niveau III, étant donné le bénéfice en survie clairement démontré et cliniquement pertinent.

En revanche, il n'y a pas pour moi d'intérêt de santé publique dans la mesure où il y a plutôt un alourdissement de la charge en soins, et un alourdissement qui est modéré, modeste des effets secondaires, mais avec toutefois des effets immunologiques attendus, supplémentaires pour les patients du groupe expérimental.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Hugues, on va écouter Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite. La première chose, je voulais revenir sur le schéma de l'étude et toutes ces analyses qui ont été faites, puisqu'il y avait deux co-critères de jugement principaux, la PFS et l'OS, un critère secondaire clé qui était le taux de réponse globale. Pour chacun, il y avait un contrôle des risques d'erreur avec des hypothèses postulées qui faisaient que sur l'OS, seuls 260 patients étaient nécessaires pour conclure. Ce qui fait que le laboratoire a commencé par faire l'analyse sur les 260 premiers inclus sur ce taux de réponse, puis a effectué des analyses suivantes, d'abord intermédiaire sur la PFS et l'OS, puis terminale sur la PFS qui devenait intermédiaire pour la survie et une analyse terminale sur la survie. Cela a l'air simple.

Il faut que vous sachiez qu'il y a eu tout de même des amendements qui ont modifié cela, puisqu'il devait y avoir une analyse de la PFS sur la première analyse intermédiaire qui a été supprimée. Il devait y avoir une analyse de futilité sur l'ORR qui a été supprimée, etc. Ce n'est pas la première ni la dernière fois.

Le contrôle du risque alpha a été fait à la fois sur les critères multiples, avec une procédure de Maurer et Bretz qui est schématisée ici, et selon les analyses répétées intermédiaires et terminales, par la procédure de O'Brien et Fleming que vous devez avoir bien en tête maintenant, avec cette approximation qui permet de tenir compte du pourcentage effectif d'événements observés à chaque analyse.

C'est important, puisque les analyses ont été effectuées avec des nombres d'événements qui n'étaient pas ceux prévus dans le protocole, puisque vous voyez que l'analyse intermédiaire, la première sur la PFS, a été effectuée alors qu'on avait 484 événements, alors qu'on en

voulait 542. C'est un peu moins. Sur la survie, on a observé 514 décès à la troisième analyse intermédiaire et l'analyse terminale, en revanche, a été effectuée au nombre de décès prévus. On vous l'a dit, tout est significatif.

Je voulais revenir sur le bénéfice cliniquement pertinent qui vient d'être présenté par Hugues, puisqu'il me semble avoir entendu tout à l'heure sur les mêmes valeurs de HR et de bornes supérieures d'intervalle de confiance qui, ici, sont de l'ordre de 0,87 ou 0,99 ou 0,95, qui sont également en survie très proches de 1, vous aviez tout de même une position extrêmement différente.

Ce qui m'interpelle, c'est tout de même la proximité des courbes. Je vous ai montré la courbe de survie avec des taux de survie en fin d'étude, au bout de quatre ans, qui sont tout de même très proches de 20 % et qui me pose question sur le fait qu'on mesure l'efficacité d'un traitement uniquement sur des mesures relatives et non pas sur des différences absolues, notamment de gain de survie moyen. Ce serait calculer l'aire entre les deux courbes.

Par rapport à la population PD-L1, effectivement, j'ai demandé à avoir les valeurs des tests d'interaction. Il y a une interaction qui pourrait être presque qualitative, puisque, comme l'a dit Hugues, l'effet est présent chez les CSP+. Mais en dessous, à minima, on va dire qu'il n'y a pas du tout d'effet, voire même un effet possiblement délétère, même si vous voyez que l'estimation ponctuelle est tout de même très proche de 1.

Selon les analyses, puisqu'ils ont fait des tests sur chaque jet de données, le test d'interaction était significatif à la troisième analyse intermédiaire et il ne l'est plus sur l'analyse terminale. On m'a demandé ce que j'en pensais. Je pense que c'est lié à de la variabilité. Puisque, comme l'a dit Hugues, il y a très peu de sujets sur la strate inférieure à 1, ils sont moins de 100 ou une centaine, donc ça ne doit pas non plus aider.

Ce que je voulais dire, enfin, pour finir, c'est sur la tolérance et sur la qualité de vie. Ils ont montré, certes, c'est exploratoire, justement, pour ces maladies où le traitement manifestement retarde peu la mortalité, je trouvais que savoir dans quel état on finissait sa vie était intéressant. Ils ont calculé de façon comparative le délai de détérioration de l'état de santé, et vous voyez que la courbe bleue, ce sont les traités et la courbe rouge, c'est le bras-contrôle. Je crois que ça parle de lui-même. On voit qu'il n'y a pas de grande différence, mais en tout cas, ça ne va pas dans le bon sens. La détérioration de l'état de santé est possiblement même raccourcie par le traitement.

La question principale que j'avais, c'était pour Hugues et les cliniciens, c'est effectivement, qu'appellez-vous effet cliniquement pertinent sur un HR, conditionnellement au pronostic de la maladie qui me semble, effectivement, ici catastrophique ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - C'est un peu la question qu'on s'est posée au bureau.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je crois que c'est la question point. Effectivement, il est très difficile d'interpréter les HR, c'est pour ça que j'essaie de présenter toujours les

résultats avec quelque chose que tu n'aimes pas, mais qui est parlant aux cliniciens, parce qu'au moins, ça donne un ordre d'idée du bénéfice qui est la différence médiane de...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne sait pas l'interpréter. Le problème, c'est qu'on ne sait pas interpréter une différence de médianes, parce qu'il n'y a aucune notion de précision autour, donc cela dépend que d'estimations ponctuelles sur la courbe et il n'y a pas de mesures.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On ne sait pas l'interpréter, mais pour le clinicien, c'est tout de même important. On sait que c'est une médiane et ce n'est pas tout à fait pareil de savoir que, par exemple, la moitié des patients vont décéder avant trois mois, quand c'est une médiane de trois mois, ou avant douze mois. Pour le clinicien, justement...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une précision autour qui n'est pas du tout quantifiée. Je suis d'accord avec toi que le HR, on ne sait pas l'interpréter. C'est facile à faire une fois qu'on a ces courbes de Kaplan-Meier, c'est donné par le logiciel, donc ce n'est pas une analyse supplémentaire, c'est juste une quantification de l'effet. On devrait exiger des industriels de nous donner des RMST, c'est-à-dire la différence moyenne de gain de survie entre les deux groupes de traitement, puisque ça, on sait l'interpréter et que c'est la même analyse. Ce n'est pas une analyse supplémentaire, ce n'est pas exploratoire parce qu'il n'y a pas de contrôle de risque alpha. Non, tout cela n'a pas de sens, parce que c'est ce que nous a répondu le laboratoire sur un autre dossier quand on leur a demandé. Il a dit : ce n'est pas prévu au protocole, cela va augmenter le risque alpha. Non, c'est juste une quantification de la différence entre les courbes de survie. C'est ce dont vous avez besoin, cliniciens. J'insiste, excuse-moi lourdement, mais c'est important, c'est qu'une différence de médianes, ça ne s'interprète pas.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord, en tout cas, c'est ce qui est présenté pour nous et c'est ce qui est présenté dans tous les essais en cancer...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.-Oui, mais c'est dommage.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Actuellement, c'est avec cela qu'on travaille tous, que ce soit dans les cancers digestifs ou dans tous les autres cancers, et c'est à partir de cela qu'on a une estimation du bénéfice clinique. Cela permet au moins...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais si tu avais la différence de survie moyenne, tu pourrais exactement...

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qu'on a. Pour l'instant, dans les essais en cancérologie, c'est ce qu'on a.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Une fois traité, la différence d'espérance de vie des malades, c'est très parlant.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, sans doute, mais actuellement...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pas plus qu'une médiane, une médiane, cela veut dire qu'il y a 50 % d'un groupe qui décède. Cela veut dire que tu ne sais pas ce qui se passe au-delà de cette date. Cela ne donne une vision que de la mortalité précoce ou de la survie précoce, mais ça ne te dit pas ce qui se passe après. C'est aussi une limite importante de la médiane. On a besoin que de 50 % des sujets.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe voudrait poser une question, s'il vous plaît.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voudrais juste répondre, puisque Sylvie m'a interpellé, très rapidement, sans polémiquer. Effectivement, ce qui est important, c'est d'avoir une quantification en termes tout de même de délai de survie. Des médianes, ça nous donne tout de même cette idée qui, pour le clinicien est parlante et je répète encore qu'entre 3 mois et 12 mois, même si c'est très grossier, cela donne une appréciation différente de la maladie et qui reflète ce que l'on a en pratique clinique.

Par ailleurs, tu voulais regarder un peu plus loin que la médiane, on s'aide souvent aussi des taux de survie à 12 mois et à 24 mois, ce qui n'est malheureusement pas très pertinent dans le cancer de l'estomac parce qu'une grande partie des patients décèdent avant. Voilà pour la réponse. C'est vrai qu'on utilise les outils qu'on a, les données qu'on a pour essayer d'avoir cette évaluation.

Deuxièmement, c'est vrai que l'ASCO et l'ESMO donnent des guides pour essayer de se repérer dans le bénéfice, j'avais déjà soulevé ce problème, peut-être qu'on pourrait utiliser ces guides pour mieux objectiver et être plus reproductibles pour ce type de réflexion, mais on ne l'a pas fait jusqu'à présent.

Encore une fois, pour ce cas particulier, il me semble, connaissant ce type de pathologie dont le pronostic est tout de même très mauvais, vous l'avez vu sur la médiane de survie globale, dans des patients très sélectionnés, très *fit* pour entrer dans des essais thérapeutiques, trois mois, ce n'est pas mal, mais c'est ma subjectivité de clinicien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis navré Jean-Christophe, mais on a déjà un quart d'heure de retard, on a une audition après. Les sujets qu'ont soulevés Sylvie et Hugues mériteront peut-être des discussions complémentaires, parce que pour le moment, les arguments de l'un et les arguments de l'autre sont irréductibles, me semble-t-il.

On va voter ISP, SMR, ASMR, notre discussion dans le bureau était effectivement bien sûr un SMR important sans ISP, et nous avons discuté l'ASMR III ou l'ASMR IV, justement sur le sujet de la pertinence et de l'importance de l'état clinique.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants, il y a 16 voix pour pas d'ISP, 16 voix pour un SMR important, 15 voix pour une ASMR IV et 1 voix pour ASMR III.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est pas d'ISP, important, IV. Vous souhaitez l'adopter sur table ou pas ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je crois que c'était pas bon.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, il n'y a pas de souci pour l'adopter sur table.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, parfait.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci.

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