



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 décembre 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. PADCEV - Examen — Extension d'indication / KEYTRUDA — Examen — Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous faisons entrer Julien Péron.

(M. le Dr Julien Péron rejoint la séance.)

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons démarrer le dossier PADCEV/KEYTRUDA en droit commun, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous examinerez la demande d'extension d'indication pour la combothérapie PADCEV-KEYTRUDA. Le PADCEV est un anticorps monoclonal antinectine-4 administré en perfusion intraveineuse. Le KEYTRUDA est un anticorps monoclonal anti-PD-1, administré en perfusion intraveineuse. Le périmètre de remboursement revendiqué pour cette demande est celui de l'indication de l'AMM obtenue le 26 août cette année.

[...]

Pour le KEYTRUDA, l'extension d'indication a été obtenue le 29 août 2024. C'est dans l'indication en association avec l'enfortumab vedotin dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial non résécable ou métastatique.

Ces deux spécialités n'ont pas fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un accès compassionnel au préalable, mais vous leur avez octroyé un accès précoce post-AMM le 12 septembre 2024 dans l'indication restreinte, à savoir dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de carcinome urothélial non résécable ou métastatique et éligibles à une chimiothérapie à base de sel de platine. Pour cette demande, les laboratoires revendiquent :

- [...]
- pour KEYTRUDA, un SMR important et une ASMR II versus les sels de platine en association au gemcitabine avec ou sans l'avélumab en entretien chez les patients dont la maladie n'a pas progressé après la chimiothérapie à base de sel de platine, et un ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, sans m'attarder dessus puisque l'expert reviendra là-dessus, cette stratégie a évolué notamment cette année. En première ligne, selon le statut des patients, si les patients sont éligibles à une combothérapie, ils reçoivent dorénavant la combinaison PADCEV-pembrolizumab. Concernant les précédentes évaluations de la CT, vous avez octroyé dans la première ligne un SMR important et une ASMR de niveau V aux chimiothérapies cisplatine et gemcitabine. Le BAVENCIO s'est fait octroyer un SMR important et une ASMR III versus soins de support.

Les spécialités qui sont évaluées aujourd'hui se sont vu octroyer un accès précoce cette année, comme j'avais dit au préalable.

L'association carboplatine-gemcitabine est actuellement utilisée hors AMM dans l'indication du cancer de la vessie et n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la HAS. Pour cette demande, le laboratoire a soumis les résultats de l'étude EV-302/KEYNOTE-A39. Ce sont des résultats issus du gel de base du 8 août 2023. Il s'agissait de l'analyse intermédiaire de la survie globale qui est devenue l'analyse finale.

Le laboratoire a également soumis les données issues du gel de base du 8 août de cette année. Il s'agissait donc de l'analyse finale de la survie globale. L'étude était une étude de phase 3 de supériorité randomisée 1 : 1 en ouvert, comparative versus chimiothérapie, donc gemcitabine-cisplatine ou carboplatine, chez 886 patients atteints de cancer urothélial localement avancé au métastatique, naïfs de traitement. Concernant la population, les patients inclus dans l'étude étaient éligibles à une chimiothérapie à base de sel de platine et, pour 45,6 %, ils étaient inéligibles à la cisplatine.

Pour la majorité de ces patients, ils ont pu recevoir la carboplatine. Concernant les résultats, sur les critères de jugement principaux, les résultats sont statistiquement significatifs sur la survie sans progression, avec un HR de 0,45. Les médianes étaient de 12,5 mois dans le bras pembrolizumab-enfortumab vedotin versus 6,3 mois dans le bras chimiothérapie. Les résultats sont également sortis statistiquement significatifs sur la survie globale, avec un HR de 0,46. Les médianes étaient donc de 31,5 mois versus 16,1 mois.

Concernant les critères de jugement secondaire, ils sont sortis statistiquement significatifs sur le taux de réponse objectif, avec des taux de 67 % versus 44 %. Le temps jusqu'à progression de la douleur n'est pas sorti statistiquement significatif dans cette étude. Concernant la qualité de vie, les données étaient exploratoires, donc je ne les présenterai pas. Concernant la tolérance, les taux d'effets indésirables dans l'étude étaient de 99,8 % versus 98,6 %.

Le profil de tolérance était marqué notamment par une neuropathie sensorielle périphérique en prurit, une diarrhée, une fatigue, une alopecie et une éruption cutanée maculopapulaire. Les effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 étaient comparables dans les deux bras de l'étude. Concernant les effets indésirables graves, ils étaient de 50 % versus 39 %. On a également des taux d'arrêt de traitement et d'interruption de traitement qui sont légèrement supérieurs dans le bras traitement.

Juste pour revenir sur les données issues de l'analyse finale de la survie globale, après un suivi médian de 29,1 mois dans les deux groupes, les résultats confirment ceux de l'analyse intermédiaire qui ont été présentés au préalable.

Concernant les points de discussion sur cette étude, l'étude était menée en ouvert, donc il y a un potentiel biais d'évaluation. Le traitement d'entretien par avélumab a été reçu seulement par 69 % des patients répondeurs du groupe comparateur, alors qu'il était recommandé dans la pratique courante. La transposabilité des résultats ne peut pas être assurée.

Concernant la toxicité, les patients sont exposés à une toxicité non négligeable sur une plus longue durée, marquée par des atteintes cutanées, digestives, neurologiques, des

pneumopathies et des effets indésirables à médiation immunitaire. Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du professeur Julien Péron, que je remercie et qui est là aujourd'hui. Il va nous présenter son rapport.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Merci beaucoup. J'ai préparé quelques diapositives. Je vais essayer d'être utile. Beaucoup de choses ont évidemment déjà été dites. Pour parler du carcinome urothélial métastatique en lui-même, je ne vais pas faire une présentation extensive. On en a déjà parlé et je n'ai pas de spécificités qui, à mon avis, seront à même de changer l'évaluation globale que vous ferez du dossier. En quelques mots, c'est un cancer qui touche principalement des gens assez âgés, on va dire typiquement des gens à 65-70 ans et qui est très lié à des expositions à des carcinogènes exogènes, en premier lieu et de très loin le tabac, et avec quelques expositions environnementales également.

C'est une maladie qui est grave. Il y a encore quelques années, la médiane de survie était de moins de 12 mois, avec par contre des progrès qui ont eu lieu ces toutes dernières années, notamment le premier qui est l'avélumab que nous avons évalué en mars 2021. En gros, le standard thérapeutique jusqu'ici en première ligne, c'était une chimiothérapie à base de sel de platine, typiquement, cisplatine + gemcitabine ou carboplatine chez les gens non éligibles au cisplatine.

Depuis mars 2021, chez les gens répondeurs au sens large, en pratique chez les gens non progressifs sous sel de platine, était utilisé l'avélumab qui est donc une immunothérapie anti-PD-L1 qui était utilisée en maintenance avec ce type de résultat. Je vous présente ici uniquement la survie globale. Vous pouvez vous faire une idée de l'intérêt de l'avélumab, qui a amélioré le temps de survie globale chez les gens répondeurs au sel de platine, avec un hazard ratio à 0,69 et des médianes de survie qui passaient en gros de 14 à 21 mois. Ce traitement a été évalué par la HAS en mars 2021. J'insiste sur le délai, on y reviendra un peu après.

Ensuite, en deuxième ligne, on retrouve l'enfortumab vedotin, qui compose un des deux composants du combo que nous évaluons aujourd'hui. Enfortumab vedotin avait été évalué en deuxième ligne et plus comparé à une chimiothérapie classique de deuxième ligne qui était soit des taxanes soit de la vinflunine, et qui avait également montré un bénéfice en survie globale, avec encore une fois un hazard ratio estimé à 0,7 et des courbes de survie globale qui s'éloignaient de façon assez harmonieuse.

On avait eu pour rappel d'assez grandes inquiétudes au début de l'enfortumab vedotin, liées à une toxicité cutanée, et notamment dans l'expérience initiale française plusieurs décès toxiques pour des toxidermies, pour des toxicités cutanées graves, des syndromes de Lyell, des Stevens-Johnson. Cela existe toujours, évidemment, mais on va dire que l'espèce de signal d'alarme lié à l'accumulation des cas dans les premiers patients traités en France par enfortumab vedotin ne s'est pas confirmé et on a rejoint les chiffres internationaux, c'est-à-dire avec une probabilité de décès toxiques liés à une toxicité cutanée qui reste très rare.

On en arrive à l'étude du jour. L'étude du jour est un essai de phase 3 randomisé en ouvert. On peut comprendre le fait que cela ait été en ouvert, vu que dans un des bras de traitement, on a une chimiothérapie qui est administrée pour un certain nombre de cycles avec une date de fin précise. Dans l'autre groupe, on a l'enfortumab vedotin plus pembrolizumab qui est

administré en continu jusqu'à toxicité limitante ou progression. C'est perçu comme compliqué de réaliser ce type d'étude en aveugle.

Une remarque importante qui a déjà été soulevée, c'est que dans le protocole, la maintenance par avélumab, qui était le standard actuel avant l'accès précoce de l'enfortumab vedotin plus pembrolizumab en France et dans la plupart des pays, n'était pas prévue au protocole. Cela peut être expliqué facilement par le fait que le protocole a été écrit et l'étude a été ouverte au recrutement avant l'accès pratique à avélumab, avant la première publication des résultats d'avélumab qui ont eu lieu en septembre 2020 pour un début de recrutement en mars 2021.

Évidemment, ils ont amendé leur protocole assez rapidement en 2021 pour permettre l'autorisation non contrôlée de façon protocolaire, mais pour permettre l'utilisation de l'avélumab, mais comme ce n'était pas contrôlé de façon protocolaire, évidemment, cela n'a pas été systématique même après, puisqu'il peut y avoir certains pays qui ont inclus des patients qui n'avaient pas accès à l'avélumab, etc.

La randomisation a été stratifiée sur l'éligibilité au cisplatine, le statut PD-L1, ce qui est logique puisqu'il y a un des traitements qui est le pembrolizumab, et la présence de métastases hépatiques.

Je vais peut-être vous parler d'abord des caractéristiques des patients. Si vous regardez le tableau, pour une fois, j'ai envie de dire qu'on a, en tout cas de façon numérique, un écart sur un paramètre relativement important, qui est le fait d'avoir plus de tumeurs des voies urinaires supérieures par opposition aux tumeurs de vessie dans le bras expérimental. Cette information aurait plutôt tendance à être en défaveur du bras expérimental, donc je ne pense pas qu'on puisse en faire une limite.

C'est certainement le hasard qui a créé cette discordance, ce déséquilibre entre les deux bras, mais ce n'est à mon avis pas dommageable à l'évaluation de l'intérêt du combo, puisqu'au contraire, si cela avait biaisé les résultats, cela les aurait biaisés en défaveur du bras expérimental. Vous voyez des courbes de survie globale qui sont franchement admirables. On aimerait en avoir systématiquement, ou en tout cas plus souvent, comme cela. C'est-à-dire qu'elles s'écartent dès le début, la distribution est magnifique, cela s'écarte de plus en plus.

On pourrait évidemment, sur la courbe que je vous présente, faire la critique du fait qu'il y a beaucoup de censures, puisqu'à ce moment-là, le suivi médian n'est que de 17 mois, mais on est rassuré par le fait que les données avec 12 mois de recul supplémentaires sont parfaitement confirmatoires. C'est-à-dire qu'on a juste décalé un peu les censures vers la droite, mais cela ne change rien à l'estimation numérique ou visuelle des différences de survie globale entre les deux groupes de traitement.

Il y a un bénéfice qui est parfaitement homogène dans tous les sous-groupes, notamment le sous-groupe CPS, donc l'expression du PD-L1, donc il est difficile d'identifier des patients qui ne bénéficient pas de ce traitement en termes de survie globale. La survie sans progression est présentée ici en haut. C'est pareil, ces données ont été actualisées avec 12 mois de plus et c'est le même raisonnement, les données sont superposables, il y a juste un petit décalage des censures. Vous voyez que c'est vraiment intéressant parce qu'on a l'impression qu'il y a en gros 40 % des malades qui ont un bénéfice réellement prolongé dans le temps.

Ceci est vraiment de nature à changer le vécu des patients, c'est-à-dire l'histoire personnelle des patients de leur maladie, puisqu'avoir un contrôle aussi prolongé de la maladie, évidemment, cela change les choses. Le taux de réponse objective est également augmenté. Pour information, dans la cascade d'analyse hiérarchique, le critère d'après était un critère un peu plus de qualité de vie, qui était le temps jusqu'à progression de la douleur, et celui-ci n'est pas amélioré. En tout cas, il n'est ni numériquement, ni statistiquement significativement amélioré.

Une critique à l'évaluation globale du dossier, c'est la toxicité. On est loin d'un traitement anodin. On peut remarquer qu'on ne se compare pas non plus à un traitement anodin, parce que la chimiothérapie, d'autant plus suivie d'une immunothérapie par avelumab en maintenance, c'est loin d'être un traitement parfaitement supporté, ce qui d'ailleurs se retranscrit par le fait que si on regarde la proportion d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, le groupe expérimental fait mieux que le groupe chimiothérapie.

Par contre, et honnêtement de façon non inattendue, on a plus d'arrêt de traitement liés à un événement indésirable lié au traitement dans le groupe expérimental, on a plus d'événements indésirables graves. Pourquoi ? Parce que les événements indésirables graves que l'on va vous apparaître sont des événements indésirables de type neuropathie périphérique, qui en gros ont un côté cumulatif qui fait qu'on est obligé d'arrêter le traitement, et il persiste, même si ce n'est pas si fréquent que cela, des éruptions cutanées sévères avec parfois des décollements cutanés.

Pour vous donner une idée, la proportion de patients qui ont arrêté le traitement pour un problème cutané était de 1,6 %, donc c'est mineur en termes numériques, mais c'est assez significatif pour justifier une surveillance rapprochée au niveau cutané de ces patients.

En gros, les points forts, c'est qu'il y a une étude randomisée, de bon volume, de bonne méthodologie globale, un bénéfice en survie globale et en survie sans progression qui sont majeurs. On est clairement outstanding par rapport à la moyenne des dossiers évalués.

Les points faibles sont les suivants. Il n'y a pas d'aveugle, mais est-ce qu'on accepte que le vrai aveugle était probablement impossible ? En tout cas, c'est habituel en cancérologie, dans ce type de médicaments intraveineux qui ont des rythmes très différents d'administration, de réaliser les études en ouvert. C'est en tout cas habituel. Je ne sais pas si c'est bien, mais c'est habituel. Il y a une charge toxique importante, qui n'est pas mieux que le traitement de référence. En tout cas, je ne pense pas qu'on puisse dire que c'est mieux toléré, que cela améliore le parcours de soins. Vous en aurez peut-être besoin après pour discuter de l'ISP. Je ne pense pas qu'on puisse considérer que cela améliore le parcours de soins des patients.

La charge toxique est importante. Elle est très différente de la chimiothérapie, mais elle reste importante. Du coup, dans ma tête, je les place à peu près au même niveau si on parle de charge toxique globale, ce qui est évidemment une métrique qui n'existe pas et qui n'a pas grand sens, mais qui a un sens probablement pour le clinicien.

Évidemment, la grande critique de l'essai est que si l'essai avait été écrit un an plus tard, l'avelumab aurait été inclus d'emblée dans le traitement contrôle. On ne peut pas leur reprocher. Les développements ont été concomitants, en pratique. On ne peut pas leur

reprocher. Ils ont clairement fait ce qu'ils pouvaient pour essayer de le rendre autorisé à partir du moment où le traitement était disponible.

Du coup, à la fin, j'avais noté le pourcentage de patients, dans le bras de chimiothérapie, qui finalement a reçu un traitement par avélumab. Il était de 32 %, ce qui est déjà ça, mais ce qui est faible. On s'attendrait plutôt à des chiffres autour de 60 % ou 70 %. Pourquoi est-ce que ce n'est pas 100 % ? C'est parce qu'il y a tous les patients qui ne répondent pas à la chimiothérapie, qui ne sont pas éligibles. En plus de cela, il y a un traitement de deuxième ligne par immunothérapie qui était le standard thérapeutique quand on ne faisait pas l'avélumab, qui a été utilisé chez 26,4 % des patients en plus, ce qui fait qu'en tout, on a près de 60 % des patients du groupe contrôle qui ont eu une immunothérapie. Ce n'est pas si loin, au final, de ce qui est attendu en pratique courante. On ne l'atteint pas, mais ça n'est pas si loin.

Cela ne remet pas en question, surtout vu l'ampleur d'effet qui est démontrée, l'aspect très positif pour améliorer la survie globale des nouvelles données, mais c'est une limite, évidemment, à reconnaître de l'étude.

Je suis à votre disposition.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Julien. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour ton rapport. Je voulais dire que c'était vraiment bien d'avoir mis, dans les critères secondaires hiérarchisés, un critère qu'on n'a pas l'habitude de voir, mais qui est le temps jusqu'à progression de la douleur. Je voulais savoir si tu avais des hypothèses pour expliquer qu'il n'y avait pas de différence. Je ne comprends pas très bien comment il y a un tel bénéfice sur la PFS sans que cela ne retentisse sur la douleur, donc je me suis demandé si ce n'était pas des douleurs qui étaient peut-être liées au traitement qui étaient rapportées, et qui sont des douleurs de neuropathie périphérique. Si c'est la douleur liée à la progression de la maladie, on ne comprend pas pourquoi les courbes sont vraiment superposables sur ce critère-là, ce qui laisse un peu circonspect parce qu'en fait, il y a un grand bénéfice même en survie et si c'est 1 an de survie supplémentaire avec des douleurs, cela peut éventuellement questionner.

Est-ce que tu as des explications pour expliquer ce résultat négatif ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, on peut l'expliquer. Il peut y avoir des douleurs neuropathiques liées aux neuropathies induites par l'enfortumab. J'avoue que je n'y crois pas trop parce qu'il faut quand même une vraie douleur pour impacter de façon significative le QoL-SF. Il faut des consommations d'opioïdes, etc.

Je ne vais pas dire que ce n'est jamais arrivé sous enfortumab que des patients se mettent à avoir besoin d'opioïdes ou une dégradation vraiment importante de la douleur, mais c'est qu'on s'est un peu oublié quand même sur les neuropathies. À mon avis, la principale hypothèse que je ferais, qui n'est qu'une hypothèse, est que contrairement par exemple au cancer de prostate, où l'immense majorité des gens ont des métastases osseuses dont la progression est souvent associée à une augmentation de la douleur, ce n'est pas le cas du cancer de la vessie.

On peut imaginer qu'une immense majorité des progressions ne soit pas douloureuse. Peut-être que si on regarde au très long cours, cela finit à un moment ou à un autre par être douloureux quand cela continue de progresser, mais les scores de qualité de vie, les PRO, ne sont plus recueillis après la progression.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- La douleur a l'air d'arriver avant progression.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si tu regardes les courbes, la douleur est avant progression.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Cela arrive, mais ce n'est pas systématique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quelle est l'origine des douleurs ? Je n'ai pas bien compris.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Il y a un peu de tout. Je prends l'exemple du cancer de la prostate parce que c'est un peu typiquement dans ce type de cancer qu'on voit des améliorations avec les médicaments efficaces des temps jusqu'à la progression de la douleur. C'est parce qu'on fait l'hypothèse que ce qui va créer l'augmentation de la douleur, c'est la progression des métastases, et cela marche relativement bien dans le cancer du pancréas, dans le cancer de la prostate, parce qu'il y a une sorte d'homogénéité des métastases.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- C'est le terme de progression qui est un peu ambigu. Quelle est la définition de la progression de la douleur ? C'est cela, la question.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est composite. Il y a un score de douleur et il y a la consommation de morphiniques. Ce qui fait qu'on est compté comme « j'ai plus de douleur », c'est soit parce qu'on augmente la consommation de morphiniques, soit parce qu'on a déclaré sur les PRO, sur les questionnaires, une augmentation de la douleur.

Si jamais l'augmentation de la douleur, ce sont des événements non liés à la progression de la maladie, le traitement n'aura pas d'effet, et si la progression de la douleur liée à la progression de la maladie — puisque cela arrive quand même évidemment — est postérieure à la progression constatée par le scanner, cela ne se verra pas non plus. C'est l'hypothèse que j'en fais, mais encore une fois, ce n'est qu'une hypothèse.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Forcément, on est ébloui par les résultats franchement positifs sur la survie globale et la survie sans progression, mais ce qui me gêne un peu, c'est toujours pareil, ce sont les critères de qualité de vie qui sont exploratoires, quand on voit en particulier au niveau de la tolérance que 1 patient sur 2 va avoir des paresthésies probablement que l'on va du mal à contrôler — même si vous dites souvent que les effets indésirables sont facilement contrôlables — et que la moitié va se gratter. On va voir en fin de journée un médicament pour le prurit dans d'autres conditions, mais on sait très bien que c'est un symptôme particulièrement invalidant.

Finalement, vous le voyez sur la diapositive, il y en a 1 sur 2, alors qu'il y en a 6 % dans le bras chimiothérapie. Est-ce que cela ne vient pas un peu dégrader la note que tu nous as proposée pour l'évaluation ? C'est un vrai handicap, le prurit et les paresthésies.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je les mettrais un peu différemment, dans le sens où pour la paresthésie, je suis d'accord avec toi, ce ne sont pas des choses qui régressent forcément même quand on arrête le traitement, qui régressent quand on diminue la dose, etc. Le prurit, c'est quand même vraiment lié à l'environnement de la toxicité cutanée, donc ce n'est pas quelque chose qui va être séquellaire.

Du coup, il y a des prurits, mais ce n'est à mon avis pas à même de dégrader la valeur globale du traitement. C'est un peu comme la toxicité cutanée, c'est plutôt un petit nombre de malades qui ont la toxicité sévère, et pour qui cela risque même d'être un risque pour la survie, mais c'est plutôt cela le raisonnement. Il y a un petit nombre de malades.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi que le prurit, forcément, ne rentre pas dans les EI graves, mais il n'empêche quand même que dans le quotidien du patient, se gratter à longueur de journée, jour et nuit, pendant toute la durée du traitement, puisque le traitement est jusqu'à la fin, je ne sais pas dans quelle mesure c'est acceptable. Après, la survie est tellement magnifique que c'est vrai que cela ne remet pas en cause, mais quand même.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ce que je veux dire, c'est que si jamais il y a un prurit au point d'altérer la qualité de vie des gens, on peut diminuer la dose et cela ira mieux, alors que la neuropathie, ce n'est pas le cas. Avec la neuropathie, là, il va vraiment y avoir des problèmes et notamment des problèmes fixés qui vont obliger à arrêter le médicament. C'est pour cela que je ne les mets pas exactement sur le même niveau. Les neuropathies me semblent être un problème plus important que le prurit. Je ne dis pas que je considère que se gratter ce n'est pas grave, mais cela me paraît plus facile à gérer que les neuropathies. Les neuropathies, c'est un vrai problème, tout comme évidemment les événements inattendus et graves que sont les décollements cutanés qui peuvent rapidement se compliquer.

Ce sont les deux éléments qui me semblent les plus négatifs. Encore une fois, est-ce que c'est à même de changer l'évaluation ? De façon à mon avis assez évidente, oui. Imaginons que ce médicament en plus soit bien supporté. Là, à mon avis, tous les critères de l'ISP auraient été remplis parce qu'on aurait pu considérer que cela améliorerait à la fois le parcours de soins et à la fois la morbi-mortalité de façon évidente. À mon avis, on est dans la case où il faut l'amélioration des deux pour prétendre à un ISP.

Du coup, le constat est qu'on a un traitement qui oblige de revenir souvent à l'hôpital et qui n'est pas mieux supporté globalement dans la charge toxique qui est au moins équivalente à celle de la chimiothérapie plus avélumab, donc je ne pense vraiment pas qu'on puisse considérer que le parcours de soins des patients est amélioré. Je te rejoins sur le fait que la tolérance est loin d'être parfaite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, Julien. C'est toujours un plaisir que de t'entendre. Parmi les 4 614 pages du document et dans l'essai contrôlé randomisé, je n'ai pas trouvé l'analyse en sous-groupes pour les patients exposés à avélumab. Avons-nous cette donnée ou pas ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, cette donnée n'est pas disponible.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je ne crois pas l'avoir vue, Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne l'ai pas trouvée non plus. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Julien, merci pour ton topo et tes réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(M. le Dr Julien Péron quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Géric, je suis désolé, j'avais mentionné que nous arrêtons après Francis.

M. MAURA, pour la CNAM.- Je n'ai absolument rien compris à la réponse de Monsieur Péron sur la question de la progression jusqu'à la douleur. C'était ma question.

Je pense qu'il y a vraiment un problème de tolérance. Il y a aussi, pour le PADCEV, des risques d'hyperglycémie et de pneumopathie en plus de la neuropathie cumulative et des risques cutanés.

Le deuxième point où je ne suis pas très clair, c'est finalement à ce jour la place de l'avélumab dans la stratégie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, pour l'avélumab, c'est ce qu'il a dit.

M. MAURA, pour la CNAM.- C'est-à-dire ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il l'a mentionné à la fin en disant que si cela avait été un comparateur, il aurait été utilisé mais il ne l'a pas été puisque c'est un développement concomitant.

M. MAURA, pour la CNAM.- Ce n'est pas ma question, puisque c'est très clair dans le dossier. Ma question est de savoir ce que ce produit devient aujourd'hui. En fait, on prend un traitement qui avait l'air très efficace, on fait remonter un traitement qui était en seconde intention vers la première intention, on le met avec un PD-1. L'essai ne permet pas en effet de conclure quant à la place de l'avélumab, pourtant efficace. Je trouve cela assez confus, en fait.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour préciser, l'avélumab était utilisé dans le bras comparateur donc ce n'était pas systématique, mais c'était dans le bras comparateur.

M. MAURA, pour la CNAM.- Oui, c'est très clair, il y a 30 % des gens qui ne l'ont pas eu du fait d'un développement concomitant. C'est très bien décrit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour les autres toxicités dont tu as parlé, certes elles sont là. En tant qu'expert, il a peu insisté dessus probablement parce que cela lui semble...

M. MAURA, pour la CNAM.- On a 4,3 % versus 3,2 % de décès dus à un effet indésirable, et toujours pas de réponse claire sur la progression de la douleur. Certes, on est en oncologie, mais on est tout le temps en train de dire que l'on n'a pas d'informations sur la qualité de vie. Là, la qualité de vie, avec la douleur, c'est quand même un bon proxy, je trouve.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Pour la douleur, oui. Pour les autres effets secondaires, vu la ligne de traitement dans laquelle on est, c'est un peu...

M. MAURA, pour la CNAM.- On est en métastatique, c'est clair, bien sûr, mais je pense qu'il faut aussi le dire. On gagne 6 mois ou je ne sais plus combien, mais dans quel état pour les patients ? Il y a quand même la question de différer des soins palliatifs, etc., pour des familles qui vont espérer des choses, pour 6 mois, dans la douleur ou pas — je ne sais toujours pas — et d'autres effets dont des effets cutanés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu connais mon avis sur la qualité de vie, c'est typiquement l'étude où il aurait fallu une étude pointue en qualité de vie.

M. MAURA, pour la CNAM.- On a un proxy de qualité de vie, quand même. Cela ne s'appelle pas qualité de vie, mais la douleur, c'est de la qualité de vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la douleur aussi, parce qu'on n'a que des mesures de variation. Je n'ai pas trouvé dans le dossier d'où on partait, en fait. Je ne sais pas si le chef de projet le sait. On nous dit que c'est une échelle sur 10 points. Ils ont varié de 1 ou 2 points, mais sais-tu d'où on partait ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était la variation qui était collectée dans le CSR.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont calculé la variation par une différence entre des valeurs, mais à chaque fois, on n'a que les variations. Il faudrait demander au laboratoire les valeurs absolues pour mieux comprendre s'ils étaient très douloureux au départ ou pas. On a aussi les données longitudinales du score. Tout est donné en différence. On ne sait pas d'où on est parti. C'était juste un commentaire. Je ne sais pas si tu l'as, mais je trouve dommage de ne pas savoir si au départ ils étaient déjà très douloureux ou pas.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Si, regarde. À baseline, c'était 2,5 et 2,8 en moyenne, a priori sur 10.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est aussi ce que je voulais demander à Julien. Je n'ai pas bien compris si c'est une maladie qui, en soi, est très douloureuse. Il a fait le parallèle avec le cancer de la prostate sans que je comprenne non plus très bien ce qu'il signifiait. La progression de la douleur est-elle attendue en évolution naturelle chez ces malades, ou est-ce de la variabilité et en fait, on ne maîtrise pas très bien ce que cela veut dire ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il me semble qu'il parlait de la douleur métastatique osseuse, quand il parlait de la prostate.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne suis pas d'accord sur ce qu'il a dit sur les neuropathies périphériques. Il y a 50 % de neuropathies périphériques sensorielles qui sont à l'origine de douleurs neuropathiques, et je pense que contrairement à ce qu'il a dit, les douleurs neuropathiques peuvent être extrêmement invalidantes.

M. MAURA, pour la CNAM.- On est bien d'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Avec des traitements qui sont parfois extrêmement difficiles. Il y en a 50 %.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci, Michel.

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- Je suis bien d'accord aussi. Cela reste après l'arrêt des chimiothérapies, en plus. C'est une séquelle. La deuxième chose, c'est qu'en fait, le meilleur critère, plus que la progression, aurait été de définir un seuil qui obère la qualité de vie. La progression, c'est compliqué.

M. MAURA, pour la CNAM.- Oui, c'est ce que disait Madame Chevret.

Mme le Pr MINARD-COLIN.- Je partage tout à fait ce qui vient d'être dit, d'une part sur l'amplitude de la douleur qui s'aggrave et je suis complètement d'accord avec les collègues qui ont parlé de neuropathies périphériques. Je pense que c'est vraiment une symptomatologie douloureuse, même chez les plus jeunes.

Je trouve que l'effet en termes de bénéfices de survie, de réponse est majeur. Là, on a vraiment le problème du proxy, de la qualité de vie, qui est la douleur. Il faudrait mieux le comprendre. Moi, je vais avoir vraiment du mal à juger ce dossier. J'ai cherché dans les documents, mais je trouve que c'est assez mal décrit. Je suis sûre qu'ils ont des informations sur les douleurs et la progression de la douleur. Quelle est cette amplitude dans les deux bras ? On est parti de 2, c'est-à-dire 0.

À combien est-on arrivé dans chacun des bras ? Deuxièmement, à quoi est-elle liée ? Cela m'étonnerait qu'il nait pas l'information quant à savoir si les douleurs sont liées à la neuropathie périphérique. Je partage tout à fait ce qui vient d'être dit par Michel. En pratique clinique, les patients sous brentuximab, c'est vraiment ce dont ils souffrent.

M. le Dr MARIE.- Pour revenir sur les douleurs, j'avais interprété naïvement celles sur l'apparition des neuropathies périphériques. Finalement, quand on regarde le score BPI-SF, c'est une version courte du score BPI. Il reprend des données qui sont uniquement de douleurs, mais il ne précise pas lesquelles.

Pour revenir sur l'évolution de la maladie naturelle, c'est vraiment un envahissement local douloureux ou des atteintes métastatiques osseuses. C'est pour cela qu'il avait fait un peu le parallèle avec la maladie prostatique, mais en pratique, je ne suis pas trop d'accord avec lui sur l'évolution des neuropathies périphériques sous traitement, parce que l'adaptation thérapeutique et de posologie permet quand même une amélioration de la qualité de vie un certain temps des patients.

Après, cela ne ressort pas forcément dans les données qui sont représentées ici. En plus de cela, pour revenir sur la place de l'immunothérapie, il y a une partie que nous n'avons pas discutée. Là, nous parlons de la première ligne métastatique, mais finalement, nous avons aussi accès dans les propositions thérapeutiques à l'immunothérapie en première ligne des patients qui vont être opérés dans le traitement adjuvant. La place de l'immunothérapie est préalable à la phase métastatique pour les patients qui vont être opérés. Les patients qui auront été traités par immunothérapie en adjuvant n'auront pas accès à cette thérapeutique lorsqu'ils deviendront métastatiques et c'est quand même une grande partie des patients encore à l'heure actuelle.

Tout à l'heure, vous parliez de la place de l'avélumab. Il y a aussi la place du pembrolizumab qui intervient de façon prématurée. C'est sûr que cela soulève beaucoup de questions par rapport à ce que nous devons décider aujourd'hui, mais je pense que c'est important de le dire aussi. Il y a cette phase-là de traitement. Finalement, la place de l'avélumab, nous ne l'aurons pas non plus pour les patients qui auront bénéficié de thérapie par immunothérapie en adjuvant. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Merci à tous pour vos commentaires. Le Bureau était parti sur le suivi de Julien, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR III par rapport au comparateur qui était la chimiothérapie. Pour KEYTRUDA, nous voulions préciser la restriction d'indication aux patients éligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine pour coller avec l'indication d'AMM qui a été retenue pour PADCEV. Je pense que nous pouvons le maintenir. Maintenant, sur l'évaluation du SMR et de l'ASMR, j'avoue que (inaudible 0:50:42) qui sont quand même extrêmement pénalisants pour les patients.

Par ailleurs, il faudrait que nous votions un SMR insuffisant en miroir pour la partie de KEYTRUDA que nous excluons en disant que nous limitons aux patients éligibles à une chimiothérapie à base de platine. Il faudra a priori un SMR insuffisant en miroir pour KEYTRUDA. Je vous laisse voter. Pour l'ISP, je vous laisse voir aussi ce que vous en pensez, mais a priori, il n'y a pas d'ISP.

Mme MASIA, pour la HAS.- Si cela vous va, nous faisons un seul vote pour les deux produits.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous votons l'ISP, le SMR, l'ASMR, et nous précisons le SMR en miroir pour KEYTRUDA seulement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le SMR, vous avez voté à l'unanimité pour un SMR important. Concernant l'ISP, vous avez voté à l'unanimité pour une absence d'ISP. Concernant l'ASMR, vous avez voté à 19 voix pour une ASMR III, à 3 voix pour une ASMR IV. C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR III pour cette association, et un SMR insuffisant en miroir à l'unanimité pour KEYTRUDA chez les inéligibles aux platines.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je vous propose que nous l'adoptions sur table, d'autant qu'il y a une longue période sans CT. Le chef de projet étant d'accord, nous pouvons y aller.

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