



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 2022

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. Examen extension d'indication : LENVIMA 4 mg - 10 mg (CT-19557) EISAIS SAS – KEYTRUDA (cancer de l'endomètre avancé ou récidivant) (CT-19659) MSD FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer Patrick.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant KEYTRUDA, il y a un départ. Monsieur Perron ne peut pas participer à cet examen et à ce vote. Je vais lui demander de se déconnecter et d'intégrer la salle d'attente. Je fais rentrer Patrick Dufour, notre expert extérieur. Et concernant Monsieur Dufour, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le mettre en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Patrick. Merci de te joindre à nous. KEYTRUDA et LENVIMA vont d'abord nous être présentés par notre chef de projet. Ensuite, on te donnera la parole. Enfin, il y a une contribution d'association écrite, YMAGIN.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. On voit aujourd'hui deux médicaments, le KEYTRUDA, le pembrolizumab qui appartient au laboratoire MSD, et le LENVIMA, le lenvatinib qui appartient au laboratoire EISAIS. Ces deux médicaments sont associés dans une nouvelle indication pour chacune de ces spécialités. C'est une extension d'indication dans le cancer de l'endomètre.

L'indication est la suivante : KEYTRUDA en association au LENVIMA est indiqué dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après une chimiothérapie à base de sel de platine. Les patientes ne devaient pas être éligibles à une chirurgie ou une radiothérapie. Cette indication place cette association de deux médicaments en deuxième ligne de traitement. Cette même association a été vue par la commission il y a moins d'un mois, le 9 mars 2022, dans le cadre d'un AP post-AMM, puisque l'AMM date de novembre 2021. La CT et le Collège de la HAS ont donné un avis favorable à l'accès précoce post-AMM pour cette association.

Le dossier pour ces deux médicaments repose sur la même étude, l'étude 309/KEYNOTE-775. C'est une phase III ouverte randomisée en deux groupes : l'association KEYTRUDA/LENVIMA évaluée aujourd'hui versus une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur : soit doxorubicine, soit le paclitaxel.

Au total, 827 patientes étaient randomisées dans cette étude : 411 dans le groupe pembrolizumab/lenvatinib et 416 dans le groupe doxorubicine ou paclitaxel.

- Cette étude avait deux critères principaux : la survie en progression et la survie globale.
- Il y avait également un critère secondaire hiérarchisé : le taux de réponse global.

Les deux laboratoires qui ont déposé leur dossier avaient des revendications différentes pour l'ASMR :

- Pour le SMR, ils revendiquent tous deux un SMR important et pour l'ASMR.
- MSD revendique une ASMR II dans la stratégie thérapeutique.

- EISAIS revendique une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.
- Tous les deux revendiquent un ISP.

Je laisse la parole à notre expert, Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR.- Merci. Le chef de projet a déjà dit beaucoup de choses sur l'étude, Vous avez dû avoir le rapport que j'avais écrit à l'époque. Ce sont deux produits que l'on ne peut pas dissocier dans cette indication puisque l'essai thérapeutique porte sur la combinaison.

Quelques données sur l'endomètre. C'est le cancer gynécologique le plus fréquent, environ 8 000 cas par an en France. La plupart du temps, il est diagnostiqué une phase précoce qui survient chez des personnes post-ménopausiques. D'ailleurs, l'âge moyen ou médian dans l'étude est de 64 ans. Il est symptomatique avec des métrorragies qui attirent l'attention et conduisent à faire des examens rapides, ce qui fait qu'il est le plus souvent retrouvé à un stade précoce. À ce stade-là, la stratégie thérapeutique est assez univoque. Elle est basée sur la chirurgie complétée de radiothérapie selon un certain nombre de facteurs de risque et, plus rarement, par de la chimiothérapie adjuvante. La plupart du temps c'est de la chirurgie plus ou moins radiothérapie. Toujours est-il que dans 20 % des cas, il y a une phase localement avancée ou métastatique. Le type histologique, dans 90 % des cas, ce sont des formes endométrioïdes. C'est la forme sur laquelle porte l'essai. Dans deux tiers des cas, c'est à faible grade avec des tumeurs hormonosensibles. Dans les formes métastatiques, c'est une indication de chimiothérapie.

Actuellement, le standard reconnu dans le monde entier, c'est une association carboplatine/paclitaxel. En deuxième ligne, pour l'instant, il n'y a pas de standard thérapeutique. Le pronostic est plutôt défavorable, avec une médiane de survie globale de la première ligne de neuf à dix mois.

Dans cette étude, ont été exclus les carcinosarcomes et les tumeurs stromales qui ont une stratégie thérapeutique complètement différente, mais ce sont très peu de cas.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression. En ce qui concerne le pembrolizumab, jusqu'à 35 administrations pouvaient être faites, c'est-à-dire jusqu'à deux ans de traitement. Il y avait une randomisation avec une stratification selon le statut du type de mésappariement. Soit il est présent soit il n'est pas présent. Le score d'état général est un score classique, ECOG 0 ou 1, la région géographique et les antécédents d'irradiation.

Le bras contrôle, c'est une chimiothérapie, soit de doxorubicine, soit du paclitaxel, au choix de l'investigateur. La plupart du temps, quand les patients avaient déjà eu du paclitaxel, ils recevaient de la doxorubicine, mais il n'y a pas de stratification selon les chimiothérapies. 827 patientes étaient incluses.

Il y avait deux co-critères de jugement principal : la survie sans progression et la survie globale. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était le taux de réponse. Il y avait d'autres critères : la qualité de vie, la tolérance, la durée de réponse et le taux de contrôle de la maladie.

Diapositive suivante sur les résultats, voici les courbes de survie sans progression. Le contrôle a été fait par un comité indépendant. A gauche, la population sans anomalie de mésappariements, les MMR. A droite, la population ITT. J'attire l'attention parce qu'on a été confronté plusieurs fois à cela avec des produits qui étaient des inhibiteurs de checkpoints. Parfois, on a une hyper-progression à la phase initiale. Comme vous pouvez le voir sur ces courbes, cela n'existe pas dans cette pathologie-là. Sur la survie globale, il n'y a pas de chevauchement des courbes. Elle reste séparée, même à distance. Ceci dit, au-delà de deux ans, il n'y a plus beaucoup de patients. Il faut être réaliste.

Les résultats de la survie sans progression, on a un gain de faible amplitude significatif de 2,8 mois dans la population sans mésappariements, 6,6 versus 3,8 mois et un gain un peu plus important dans la population totale, 3,4 mois, 7,2 versus 3,8, avec un hazard ratio à 0,56. Pour la population sans mésappariement, il est à 0,6.

Les résultats de la survie globale, le gain est plus marqué. Dans la population sans mésappariement, il est de 5,4 mois, 17,4 versus 12 mois avec un hazard ratio à 0,75. Dans la population totale, il est de plus 6,9 mois, 18,3 versus 11,4 mois, avec un hazard ratio à 0,62. Comme vous pouvez le voir, les résultats sont plus importants dans la population totale que dans la population sans mésappariement. C'est dû au fait que la population avec mésappariement a d'excellents résultats. Ils sont donnés dans les annexes de la publication.

Pour information, je vous donne les résultats pour la population avec mésappariement. Le delta en ce qui concerne la survie sans progression est de sept mois. Pour la survie globale, la médiane de survie globale n'est pas atteinte. Dans le bras contrôle, elle est à 8,6 mois et dans le bras expérimental, 70 % des patients sont encore en vie à 21 mois. Il y a une augmentation très importante. C'est ce qui explique le fait que la survie globale dans la population totale soit plus importante. Cette population avec mésappariement est peu fréquente. Dans cette étude, cela représente 15 % des patientes.

Ensuite, en ce qui concerne la toxicité, la toxicité immédiate est plus importante avec l'association. C'est ce qui figure sur cette diapositive. Je m'attache toujours aux événements indésirables de grade 3-5, 88 % versus 73 %. Pour ce qui est relié au traitement, 77 % versus 59 %. En ce qui concerne les événements indésirables reliés au traitement, 33 % versus 14 %. Ceci dit, il est évident que les patients qui étaient dans le bras expérimental ont été exposés de façon beaucoup plus longue au produit que dans le bras chimiothérapie puisque la survie sans progression est plus courte et la survie globale est également plus courte.

Le laboratoire a fait un ajustement dont il conviendra de discuter la pertinence. Cela montre qu'il n'y aurait pas de différence au bout du bout. Initialement, il y a quand même une plus grande toxicité de la combinaison pembrolizumab/lenvatinib.

En synthèse, dans les points forts, c'est une étude randomisée, bien construite avec un effectif important, 827 patients. C'est la seule étude en deuxième ligne thérapeutique qui est une étude randomisée. Le comparateur est recevable et correspond à la pratique actuelle. Le gain en survie globale est cliniquement pertinent. Il est quand même plus discutable en survie sans progression. La toxicité est certes plus importante immédiatement, mais quand on ajuste au temps d'exposition, elle reste similaire.

Il y a des points faibles. C'est une étude ouverte. Il n'y a pas de conclusion possible pour les données de qualité de vie. Il semble qu'il n'y ait pas d'effet délétère, mais il faut être prudent. Il n'y a pas de données spécifiques selon le délai à la rechute. C'est toujours la même discussion de savoir quand une rechute survient tardivement après un sel de platine, est-ce qu'on ne doit pas reprendre la même sel de platine. On n'a pas ces données-là dans l'étude. Dans la note d'intérêt thérapeutique fournie par le laboratoire, ils discutent de cet aspect du délai à la rechute, en disant que ce n'est pas la pratique et que c'est discutable. Toujours est-il que la médiane de délai de rechute est de six mois, ce qui veut dire, a fortiori, que 50 % des patients ont rechuté au-delà de six mois.

On a très peu de données sur les comorbidités qui ne sont pas négligeables dans cette population âgée, avec en particulier du diabète et la surcharge pondérale, qui est un classique dans les cancers de l'endomètre. Il y a des alternatives possibles avec l'hormone thérapie. Mais dans ce domaine-là, nous n'avons pas d'étude randomisée versus la chimiothérapie. Nous n'avons pas de données aussi robustes dans cette indication.

En conclusion, pour moi, c'est un SMR important car c'est un essai randomisé. Le comparateur est acceptable, les effectifs importants. Le gain, en particulier en survie globale, est pertinent. C'est le seul essai randomisé positif versus chimiothérapie en deuxième ligne.

Pour l'ASMR, le laboratoire qui réclame une ASMR II ne me paraît pas justifié du tout. Par contre, ce serait correct de donner une ASMR III dans la mesure où on a un gain à la fois en survie sans progression et en survie globale, avec une toxicité connue avec les inhibiteurs de checkpoints, mais elle est acceptable et générale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. L'association de patients YMAGIN.

Jean-Pierre Thierry.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Il y en a deux, il y a Patients en réseau et YMAGIN.

Je commence par Patients en réseau que je vous ai présenté la dernière fois. C'est une association non agréée qui a une centaine d'adhérents, mais elle est très présente sur les réseaux sociaux avec plusieurs milliers de patients. Elle a sa propre plateforme sécurisée, dont une qui s'appelle Mon Réseau Cancer Gynéco, avec près de 400 participants actifs. Dans leur contribution, ils rapportent l'expérience d'une patiente de 65 ans sous bithérapie depuis mai 2021. Cette contribution permet de faire une différence sur les effets secondaires entre la chimiothérapie et l'immunothérapie, qui était mieux tolérée, notamment avec un impact psychologique sur la repousse des cheveux notamment, mais pas seulement. Il y a une fenêtre thérapeutique malgré tout, parce qu'est apparue une œsophagite. Il y a donc une fenêtre thérapeutique avec une reprise du traitement avec un dosage inférieur, apparemment bien toléré, et une amélioration de la qualité de vie. L'immunothérapie et la thérapie ciblée sont beaucoup moins contraignantes avec moins d'effets secondaires. Il y a aussi une hypertension qui a été prise en charge, mais elle a été attribuée à la bithérapie. L'étude KEYNOTE-775 est citée. Les cliniciens sont en attente de disposer de cette combinaison. Ils font référence à une session gynécologique de la Biennale de cancérologie de Monaco de janvier 2022.

La deuxième contribution, c'est YMAGIN, association non agréée de 200 adhérents constitués à 70 % de patientes, dont 40 patientes et proches bénévoles actifs. Dans leur contribution, pour synthétiser, ils citent l'étude KEYNOTE-775 qui montre un bénéfice significatif dans la population. La chimiothérapie semble plus efficace. Ils mettent en avant qu'il y a une forte attente sur l'efficacité du produit dans la survie sans progression. Pour eux, il est essentiel de proposer cette thérapeutique aux patientes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- Merci beaucoup. J'avais une question sur la PFS comme critère de jugement. Est-ce qu'on ne pourrait pas dire qu'il s'agit d'un critère intermédiaire pour lequel la *surrogacy* n'a jamais été démontrée. Éventuellement, le fait que ce soit en ouvert, c'est beaucoup plus exposé au biais de suivi différentiel qu'un critère beaucoup plus dur, critère pertinent qui ne remet pas en cause la qualité du dossier présenté, qui est la survie globale.

M. le P^r DUFOUR.- C'est vrai qu'il y a une discussion permanente pour savoir si la PFS peut être considérée comme un *surrogate* ou pas. Cela a été démontré dans certains types de cancer, pas dans celui-là. L'élément important dans cette étude, c'est ce qui est dit par les associations. Il y a des survies longues. 70 % de survie à deux ans, on n'a jamais vu cela. Pour moi, c'est un plus. Pour le sous-groupe qui n'est pas étudié de façon formelle, les patientes avec un déficit en mésappariement, l'ampleur de l'effet est très importante. On a une survie multipliée quasiment par trois. Pour moi, c'est vraiment un plus qui est apporté aux patientes.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais une question. Au niveau du design de l'étude, j'ai bien compris que la mono-chimiothérapie qui avait été choisie, qui finalement correspond à deux médicaments, tu as bien dit qu'il n'y avait pas de standard. Qu'est-ce qu'il y aurait comme alternative ?

M. le P^r DUFOUR.- La problématique est de reprendre la même chimiothérapie quand le délai à la rechute est long – long, c'est au-delà de six mois à un an – mais il n'y a pas d'étude randomisée sur cet aspect. Cela fait partie des pratiques dans l'ensemble des pathologies. Quand on a un cancer avec une chimiothérapie qui fonctionne et une rémission, quand la rechute survient au-delà de six mois à un an, on a tendance à reprendre la même chimiothérapie initialement, indépendamment du type de cancer. Ceci n'est pas démontré de façon robuste dans un essai randomisé.

Deuxième élément, c'est le problème de l'hormonothérapie puisque beaucoup de ces tumeurs sont hormonosensibles. Le seul essai randomisé que j'ai trouvé, c'est un essai randomisé avec deux doses de progestative. On n'a donc pas d'essai randomisé versus une chimiothérapie. Je n'en ai pas trouvé. Finalement, la force de cette étude, c'est que c'est la seule randomisée par rapport à une attitude qui est la pratique actuelle. Habituellement, chez les patientes qui rechutent, elles ont de la doxorubicine. Là, il y a du paclitaxel. L'immense majorité des patientes qui ont eu du paclitaxel n'en avaient pas eu auparavant. C'est pour cela qu'on leur a donné. Ce n'était pas très clair. Dans les données de l'étude, je l'avais retrouvé, mais je ne retrouve plus cette donnée dans laquelle je n'avais que 90 % qui ont eu du paclitaxel et n'en avaient pas eu auparavant. J'ai demandé aux chefs de projet, mais personne ne l'a retrouvé. Peut-être que j'ai rêvé, je n'en sais rien. C'est peut-être dans le CSR, mais comme

cela fait 3 000 pages, c'est compliqué.

Pour moi, il y a des alternatives potentielles, mais elles ne sont pas aussi robustes que celles-là. Le SMR important ne se discute pas et l'ASMR III me paraît correcte. On a un gain en survie sans progression dont on peut discuter la pertinence, mais on a surtout un gain en survie globale. Quand on regarde les courbes, elles restent séparées et ne se rejoignent pas du tout. C'est un plus par rapport à la stratégie dont nous disposons actuellement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que cela pourrait paraître pertinent, ce n'est pas le surfer directement, d'associer l'hormonothérapie ? C'est cela que je n'ai pas bien compris.

M. le P^r DUFOUR.- On le fait assez peu en pratique. C'est un problème d'état général. On est dans une population souvent âgée avec des comorbidités. Ce n'est pas toujours évident de faire un traitement chimiothérapique ou d'immunothérapie. Ce sont des patientes qui ont des évolutivités, parce qu'il faut des évolutivités lentes. C'est comme dans le cancer du sein. On peut préférer une hormonothérapie, mais c'est peu fréquent. La plupart du temps, c'est repris en chimiothérapie parce que ce sont des (inaudible son 1 – 01'01'35) agressives. Cela ne concerne que 20 % des patients en évolution métastatique et parmi ces 20 %, il faut encore retirer celles qui répondent à la première ligne. Cela fait très peu de patientes. On peut discuter, chez des patientes avec une forte expression des récepteurs hormonaux, d'une hormonothérapie, mais je rappelle qu'il n'y a pas d'étude comparant hormonothérapie à chimiothérapie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'avais une question sur la toxicité de chaque molécule. Ils disent qu'on pouvait arrêter l'un des deux traitements en association en cours de route. Est-ce qu'on a des informations sur le fait qu'il y en a un qui a généré plus d'effets secondaires ou plus d'arrêts de traitement que l'autre ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je l'avais trouvé dans les annexes. Il faut que j'essaie de le retrouver. Je me douais que la question arriverait pour tout dire, mais je ne sais plus où j'ai mis cette information. La durée d'exposition était moins longue puisque dans le bras chimiothérapie les patients rechutent plus vite. Je n'arrive pas à retrouver l'élément.

Un chef de projet, pour la HAS.- En attendant, je peux rajouter quelques mots sur la toxicité. Cela dépend beaucoup du profil des produits. Les produits ont des profils de toxicité différents et les réactions immunologiques qui sont connues pour le KEYTRUDA se décèlent très rapidement. Tout ce qu'on a noté comme dysthyroïdie, hyper ou hypothyroïdie dans l'étude, était principalement lié à KEYTRUDA, le pembrolizumab. Les atteintes pulmonaires et les pneumonies interstitielles, c'était le pembrolizumab. Pour le LENVIMA, c'était un profil différent, soit hématologique, soit digestif.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il n'y en a pas plus qui ont arrêté l'un que l'autre.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a plus d'arrêts de traitement dans l'association avec l'immunothérapie. C'est marqué dans le tableau. Il y a 33 % d'arrêts de traitement liés à un événement indésirable dans le bras immunothérapie. L'arrêt du traitement : le pembrolizumab dans 18 %

des cas, le lenvatinib dans 31 % des cas et les deux dans 14 % des cas.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Il y a deux fois plus d'arrêts pour le lenvatinib.

M. le Pr DUFOUR.- Tout à fait.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Et ce n'est pas un problème ?

M. le Pr DUFOUR.- Je ne sais pas ce que Sylvie pense de ce tableau ajusté avec le temps. Ça a une valeur ou pas ? Du coup, cela aligne tout. Il y en a un qui a quelques mois de traitement et l'autre doit en avoir deux fois plus. L'exposition au traitement, c'est la difficulté. C'est comme cela que le laboratoire présente son étude en disant : « Certes, c'est plus toxique, mais si on regarde la totalité de la durée d'exposition au traitement, c'est pareil ». Cela me paraît un peu bizarre comme présentation. La toxicité, c'est ce qui apparaît au début. Les arrêts de traitement suite à un événement indésirable, c'est 33 % dans un cas et 87 % dans l'autre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA.- De toute façon, on est dans le calcul de la balance bénéfice-risque qui est un problème absolument non tranché. Est-ce qu'on ne peut pas considérer que la (coupure son 1 – 01'05'55) est justement l'intégrateur ultime puisqu'on n'a pas la qualité de vie de la balance bénéfice-risque ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Une étude qualité de vie a été faite, mais comme c'est en ouvert, on ne peut pas l'interpréter. Dans ce qu'ils donnent, il n'y a pas d'effet délétère lié à l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie. On est quand même dans une maladie grave, en deuxième ligne thérapeutique avec peu de moyens. Il se trouve qu'on a une combinaison qui fait gagner en survie globale. On a une toxicité liée aux inhibiteurs de checkpoints, comme on les a dans les autres. Ils ne sont pas spécifiques. C'est ce que l'on a observé dans toutes les autres pathologies dans lesquelles il y a du pembrolizumab.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues Blondon.

M. le Dr BLONDON, pour la HAS.- Bonjour, Patrick. On est toujours embêtés quand il y a une bithérapie, d'exposer les patients à la double toxicité lorsqu'on n'a pas de données claires pour savoir si l'effet bénéfique n'est pas drivé par l'une des deux molécules. Je voulais savoir s'il y avait eu antérieurement ou s'il était prévu des études de la combinaison versus une monothérapie.

M. le Pr DUFOUR.- Préalablement à cette étude, il y a eu des études de phase 2, soit avec le lenvatinib, soit avec le pembrolizumab, dans le cancer de l'endomètre. Comparant l'un à l'autre, en face-à-face, il n'y en a pas. Ce n'est pas prévu. Il n'est pas prévu une étude à trois ou à quatre bras, qui serait la combinaison versus lenvatinib seul, versus pembrolizumab seul, versus chimiothérapie. Ce n'est pas prévu du tout.

M. le Dr BLONDON, pour la HAS.- Qu'est-ce que tu en penses ?

M. le Pr DUFOUR.- On se pose chaque fois la même question. Ce n'est pas le laboratoire qui

va monter une étude comme celle-là. Ce doit être une étude académique. Est-ce qu'elle va entraîner l'enthousiasme quand on connaît les résultats de la combinaison ? J'en doute.

M. le P^r COCHAT, Président.- Toute dernière question de Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- C'était juste pour repréciser les patientes avec un déficit de réparation. Je n'ai pas compris si elles étaient incluses dans l'étude ou pas.

M. le P^r DUFOUR.- Elles sont stratifiées. Il y a des résultats sur la population totale et ils ont été stratifiés en fonction d'un déficit en mésappariement ou pas. Ils donnent les résultats dans le papier avec la population totale et la population sans mésappariement. Dans les annexes de la publication du New England, on a les résultats de cette sous-population avec déficit. Effectivement, ceux-là ont des résultats bien meilleurs, ce qui paraît assez logique compte tenu du mécanisme d'action. Le laboratoire, sur le plan du développement, avait plus intérêt à montrer que son médicament marchait dans toutes les situations.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- C'est très intéressant que cela marche quand il y a un déficit de réparation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ils ne sont pas exclus du déficit de réparation.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Sinon, la discussion sur la longueur de traitement, c'est sûr que dans le bras doxorubicine, on imagine qu'au bout de six ou sept mois, les patientes ne pouvaient plus recevoir de doxorubicine étant donné la toxicité cumulative cardiaque. Le traitement devait être beaucoup plus court.

M. le P^r DUFOUR.- Il était plus court, mais il y avait plus de progression. Cela n'a pas été arrêté pour des raisons de toxicité cardiaque.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Ils recevaient moins de longueur de traitements, peut-être dans le bras paclitaxel aussi.

M. le P^r DUFOUR.- C'est possible. Il n'y a pas les données. Dans l'étude, il n'y a pas de données sur les résultats, soit avec la doxorubicine, soit avec le paclitaxel.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Patrick, de ton expertise et de tes réponses. Merci. Au revoir. Est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions additionnelles ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On n'a pas parlé de l'ISP.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire. Le laboratoire demande un ISP aussi. *A priori*, je pense que oui, cela me paraît justifié.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Même sur la qualité de vie ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est un gros bémol.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est le gros bémol.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Est-ce que tu peux nous rappeler les critères ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Besoin non-couvert, amélioration de la morbi-mortalité sans aggravation du parcours de soins. C'est-là où on peut discuter.

M. le P^r COCHAT, Président.- Quand on dit sans aggravation du parcours de soins, cela laisse la porte ouverte à une insuffisance d'étude de la qualité de vie.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Besoin imparfaitement couvert aussi, plutôt que non couvert.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Dans cette ligne, est-ce que vous considérez que c'est non couvert ou partiellement couvert ? Je ne sais pas. J'avais plutôt tendance à le mettre en non couvert.

Un chef de projet, pour la HAS.- Puisqu'on a admis des comparateurs, on nous dit bien que c'est partiellement couvert.

M. le P^r COCHAT, Président.- On est en fréquence faible, vous êtes d'accord. Cela veut dire qu'il nous faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de vie et/ou de santé. Le premier critère, on l'a. Amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie. En termes de parcours, rien n'est démontré. Est-ce que la prolongation de la vie en est un, je ne sais pas.

On va laisser voter l'ISP à l'initiative de chacun. Je propose que l'on passe au vote. Nous proposons de suivre la recommandation de Patrick, SMR important et une ASMR III.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On fait deux votes, un pour KEYTRUDA et une LENVIMA.

M. le P^r COCHAT, Président.- Réglementairement, il le faut.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- C'est ce qu'on avait fait la dernière fois puisqu'il y a deux laboratoires différents.

M. le P^r COCHAT, Président.- On vote deux fois. Il faut être cohérent, toute l'étude repose sur l'association des deux. Nous n'avons pas d'éléments pour voter de manière discordante. Nous les votons séparément.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si vous votez KEYTRUDA plus LENVIMA, je le répercute sur chacun des avis.

Un intervenant.- C'est peut-être plus sage.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.-

Concernant l'ISP : 1 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 17 voix pour une absence d'ISP.

Concernant le SMR : 18 voix pour un SMR important.

Concernant l'ASMR : 1 voix pour une ASMR IV, 17 voix pour une ASMR III.

C'est une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR III.

Un chef de projet, pour la HAS.- Monsieur le Président, l'ASMR III, c'est versus la chimiothérapie qui est dans l'étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on l'adopte sur table.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, je veux bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Pour être bien clair, on a voté pour les deux, c'est cela ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, on a voté pour les deux. Le chef de projet transcrit les deux avis qui n'avaient pas de raison d'être dissociés sur chacun des avis. On adopte les deux avis sur table.

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