



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. OPDIVO – Audition

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne quitte la salle.

(Les représentants de Bristol-Myers Squibb entrent en séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous accueillons le laboratoire Bristol-Myers Squibb qui va discuter d'OPDIVO dans l'indication de lymphome de Hodgkin classique. On va rappeler le sujet, puis vous aurez 15 minutes de présentation et 15 minutes de discussion.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire BMS pour une audition demandée dans le contexte d'une réévaluation d'OPDIVO, nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou récurrent après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin.

Pour rappel, vous avez vu ce dossier le 4 avril puis adopté le 17 avril un avis de réévaluation dans lequel vous avez maintenu votre appréciation précédente d'OPDIVO dans cette indication à savoir un SMR important et une ASMR V sur la base d'un dossier de réévaluation comprenant des données de suivi de l'étude pivot, ainsi qu'une comparaison indirecte naïve versus les traitements de la stratégie thérapeutique actuelle. Vous aviez également réévalué la place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt de santé publique d'OPDIVO.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. WESTERLOPPE (BMS).- Madame la vice-présidente, M. le vice-président, Mesdames et Messieurs, merci de nous accueillir aujourd'hui et de nous donner l'opportunité d'une audition pour la spécialité OPDIVO dans le lymphome hodgkinien. Nous sommes venus à trois personnes avec le Docteur Brice qui est hématologue à Saint-Louis, le Docteur Ozan, directeur de l'aire thérapeutique d'oncologie hématologie chez BMS et moi-même, Jérémy Westerloppe, responsable de l'accès au marché pour le laboratoire.

Nous sommes reçus dans le cadre de l'indication du lymphome hodgkinien après greffe de cellules souches autologues et un traitement par ADCETRIS.

Je voudrais dire en préambule que nous prenons acte de l'évaluation faite par la Commission de la Transparence. Elle portait sur la partie ASMR, puisque devant le plan de développement ou les insuffisances du plan de développement a été donnée une ASMR V. Dont acte. Nous entendons ce point. Nous prenons acte de l'ISP et de la place dans la stratégie thérapeutique effectués par la Commission.

Le point que nous souhaitons appréhender avec vous, c'est de revenir sur les comparateurs pertinents et faire le point sur la prise en charge thérapeutique du lymphome hodgkinien, avec pour objectif de proposer d'intégrer ADCETRIS comme comparateur cliniquement pertinent.

Pour cela, nous proposons une présentation en deux temps : dans un premier temps, on fera un point sur la partie dite réglementaire au regard de l'AMM ; et un deuxième temps, effectué par le Docteur Brice, portera sur l'implication en pratique clinique de cet arsenal mis à disposition et de ces éléments réglementaires.

Si nous regardons les comparateurs d'OPDIVO, avec ou sans AMM, dans son évaluation, la Commission a retenu deux grands types de comparateurs : les comparateurs sans AMM, liés sur la diapositive, et un comparateur disposant d'une AMM dans le lymphome hodgkinien qui est KEYTRUDA, ayant à l'esprit qu'OPDIVO est le comparateur de KEYTRUDA dans cette indication.

Par contre, il y a un deuxième produit qui dispose d'une AMM, ADCETRIS, qui n'a pas été retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans le cadre du retraitement. C'est de ces points que nous voulons discuter. Pour ce faire, je propose de regarder les AMM des trois médicaments qui disposent d'une AMM dans l'indication. Le premier, c'est OPDIVO. Son AMM, c'est le lymphome hodgkinien en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par ADCETRIS. Cette AMM couvre deux situations. La première situation comprend des patients qui auront été traités par ADCETRIS et qui ont été en échec à ADCETRIS. La deuxième situation, ce sont des patients qui ont été traités par ADCETRIS et qui ont été précédemment répondeurs. Ce sont les deux grandes situations couvertes par l'AMM d'OPDIVO dans le lymphome hodgkinien.

Concernant les deux autres médicaments, le premier est KEYTRUDA qui est indiqué après échec d'une greffe de cellules souches et d'un traitement par ADCETRIS. Là, nous sommes dans la première partie de l'indication, la première situation de l'indication d'OPDIVO. Le troisième médicament ayant une indication dans le lymphome hodgkinien, c'est l'ADCETRIS : indication chez le patient ayant un lymphome hodgkinien récidivant ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue. Le libellé de l'AMM stipule clairement que l'ADCETRIS est un traitement qui peut être redonné à des patients dans une nouvelle ligne, chez des patients précédemment répondeurs à ADCETRIS. Dans ce cadre, nous couvrons la deuxième situation de l'AMM d'OPDIVO, à savoir des patients précédemment répondeurs.

Cela nous amène à énoncer qu'au regard de l'AMM, ADCETRIS est bien un comparateur cliniquement pertinent d'OPDIVO du fait de son AMM et des spécificités de l'AMM d'ADCETRIS.

Après avoir fait ce point réglementaire basé sur les AMM, je propose de donner la parole au Docteur Brice pour voir comment l'arsenal thérapeutique est utilisé en pratique courante avec quel impact sur les malades.

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- Bonjour. Je suis Pauline Brice. Je travaille à l'hôpital Saint-Louis. Je suis un médecin clinicien qui s'occupe des lymphomes. Plus particulièrement, je suis en charge de lymphome de Hodgkin en rechute. Vous avez mes conflits d'intérêts.

Je vais expliquer la situation clinique de ces patients. Le lymphome de Hodgkin : 80 % des patients vont guérir. Ce sont des sujets jeunes. L'âge médian est à 30 ans. Une partie des

patients vont rechuter. Le but est d'amener à une deuxième rémission complète et une autogreffe. Là, de nouveau, 50 % des patients sont guéris.

Nous nous intéressons à la dernière population, c'est-à-dire les patients ayant rechuté après autogreffe. Ce sont les patients les plus rares : environ 100 à 150 patients par an. Nous sommes dans une situation difficile, parce que les options sont faibles et les chances de guérison sont minces, mais les patients peuvent vivre longtemps. C'est important de savoir qu'ils vont vivre longtemps et que nous avons besoin d'un arsenal thérapeutique pour les tenir avec des traitements longtemps.

Pour les patients, quel est notre choix ? Nous avons des possibilités de chimiothérapie. Il y en a beaucoup plus que celles listées ici. Mais elles ont leur toxicité et pas une efficacité majeure.

Nous avons le choix de réutiliser l'ADCETRIS. C'est dans le libellé de l'AMM. C'est assez souvent utilisé. Dans quelles conditions ? C'est utilisé pour des patients qui l'ont eu, le plus souvent, après l'autogreffe, qui n'ont pas eu beaucoup de cures mais qui ont été sensibles à l'ADCETRIS, sous réserve qu'il n'y ait pas eu de toxicité préalable à l'ADCETRIS. Actuellement, même si c'est à la limite de l'AMM, on l'utilise aussi ADCETRIS associé à une chimiothérapie, comme un retraitement pour les patients ayant progressé après une autogreffe.

Ensuite, depuis quelques années, nous avons deux anti-PD1, OPDIVO et KEYTRUDA. Il y a eu d'abord des essais thérapeutiques, une ATU et actuellement une AMM. J'ai de la chance : dans mon hôpital, ces produits sont pour l'instant disponibles, mais il y a un problème de remboursement qui fait que la situation n'est pas pérenne et que des centres n'ont pas accès à ces produits et où des directions refusent de les donner pour les patients qui ont des lymphomes de Hodgkin. Ces produits ont une grande efficacité pour les patients. Vous avez vu les résultats : de très bon taux de réponse. Surtout ils permettent des traitements prolongés, ambulatoires, parfois sur des années, avec une qualité de vie très bonne de patients qui travaillent. Actuellement, il nous paraît très difficile de ne pas utiliser ces produits.

Pour résumer, les patients reçoivent de l'ADCETRIS soit après autogreffe en entretien soit avant l'autogreffe pour les mettre en rémission. La population pour laquelle nous sommes concernés, ce sont les patients qui progressent après l'autogreffe et pour lesquels nous avons des besoins de nouvelles thérapies possibles, ambulatoires et bien supportées pour les patients. Je vous laisse après, si vous avez des questions sur la clinique.

M. VESTERLOPPE (BMS). - En résumé, le point d'aujourd'hui, c'était dire qu'il faut distinguer deux situations. La première situation concerne les patients en échec à ADCETRIS pour lesquels un retraitement par ADCETRIS n'est pas envisageable. Ce point a été clairement énoncé par la Commission dans son avis du mois d'avril.

Aujourd'hui, nous voulons nous concentrer sur la deuxième situation qui n'apparaît pas dans l'avis qui porte sur les patients précédemment répondeurs à ADCETRIS et pour lesquels un retraitement par ADCETRIS est possible selon son AMM et aussi une pratique courante dans la vraie vie. Ce sont ces éléments qui nous amènent à proposer l'ajout d'ADCETRIS dans la section

« comparateurs cliniquement pertinents » de l'avis de la commission. C'est un point important et cela permet une adéquation entre les avis de la Commission de la Transparence et les libellés d'AMM.

Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Nous allons rester sur cette diapositive. Je vous rappelle que vous avez eu un SMR important. Nous sommes conscients de l'efficacité de ce traitement dans la situation assez rare du Hodgkin en fin de course.

Vous dites qu'en France, ADCETRIS est utilisé en pratique courante. Nous vous avons réclamé des données comparatives entre ADCETRIS et OPDIVO chez ces patients. Or pour le moment, ces données n'ont pas été fournies.

Je suis surprise qu'en France où le GELA et maintenant le LYSA sont des modèles pour beaucoup d'autres spécialités de la rigueur scientifique et de la conduite d'essais thérapeutiques, nous arrivions à cette situation dans notre pays. Pouvez-vous commentez ?

M. WESTERLOPPE (BMS).- Je vais vous répondre. Comme je l'ai dit en préambule, le manque de développement clinique comparatif a été sanctionné par une ASMR V. Le propos tenu aujourd'hui, c'est de regarder le comparateur cliniquement pertinent. Nous avons pris acte de la situation du manquement en termes de développement clinique et l'absence de données comparatives. Dont acte.

Le point que nous soulevons aujourd'hui, c'est uniquement d'intégrer comme comparateur cliniquement pertinent l'ADCETRIS au regard de ce que nous venons de dire. Pour répondre plus précisément à votre question, je laisse la parole à Nicolas.

M. le D^r OZAN (BMS).- Sur le sujet de savoir pourquoi il n'y a pas de comparaison faite, nous n'allons pas revenir. Jérémie l'a dit : sur le plan de développement. Il n'y a pas eu d'étude comparative. On a eu une étude de phase II monobras. Le faire aujourd'hui, c'est toujours un peu plus compliqué versus les traitements comme nous pouvons en avoir, d'un point de vue éthique. Les cliniciens et les patients seraient moins enclins à être traités dans ces essais cliniques. Je passerai la parole au Docteur Brice. Aujourd'hui, nous regardons plus ce que fait l'association d'un anti-PD1 et ADCETRIS, ou de traiter les patients plus tôt et de regarder ce que font les anti-PD1 versus ADCETRIS. Sur ces lignes-là, aujourd'hui, il serait difficile de faire cet essai comparatif.

M^{me} le D^r DEGOS.- Alors, il faudrait mettre : « était possible ».

M. le D^r OZAN (BMS).- Oui.

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- Merci d'avoir cité le LYSA. Pour avoir été longtemps responsable de la commission Hodgkin du LYSA, nous n'avons jamais fait d'étude sur des rechutes post-autogreffe. C'est un nombre de sujets et un type de patients sur lesquels nous n'avons jamais

fait d'essai au LYSA. Nous avons fait beaucoup d'études en première ligne, quelques-unes en première rechute (et déjà difficile). Mais on n'a jamais fait d'études au-delà de la première rechute. Ce sont des populations hétérogènes pour lesquelles il est très difficile de se mettre d'accord sur des études. C'est pourquoi nous n'avons pas d'étude comparative historique. Nous n'en avons jamais fait sur cette population.

M^{me} le D^r DEGOS.- Alors, ce n'est plus un comparateur !

M. Le P^r GUILLOT.- Sur la diapositive 6, je ne comprends pas à quoi correspond la partie gauche de la figure. Les patients ont eu leur greffe. Vous les mettez sous ADCETRIS pour quoi ? Le résultat n'est pas suffisant ? Ils sont en rechute ? Cela correspond à quoi ?

Puis, vous passez à une deuxième ligne après la greffe. Je comprends ADCETRIS, puis greffe puis rechute chimiothérapie, ADCETRIS etc. Mais je ne vois pas.

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- La situation de gauche est historique. Les patients avaient une greffe de cellules souches. Il y a eu l'AMM de l'ADCETRIS. Quand ils ont rechuté, on les a traités par ADCETRIS, puis quand ils ont rechuté, ils étaient dans l'indication des anti-PD1.

Actuellement, cette situation est beaucoup plus exceptionnelle. L'ADCETRIS est de plus en plus utilisé pré-autogreffe pour obtenir une rémission durable. Dans ce cas, les patients qui rechutent après une autogreffe l'ont déjà eu. Ces thérapeutiques sont mouvantes dans le temps. Ce que l'on faisait il y a cinq ans et maintenant, cela n'a plus rien à voir.

M. Le P^r GUILLOT.- Vous confirmez que la position de gauche est tout à fait exceptionnelle.

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- Maintenant, oui.

M. le D^r LENGLINÉ.- Merci pour la présentation. Je n'ai pas réussi à identifier la réponse dans le CSR de l'étude CHECKMATE et les données d'ATU qui ont été fournies. Cela correspond à quel pourcentage de patients dans cette situation où ADCETRIS avait antérieurement produit un bénéfice chez les patients et cette situation où il serait éventuellement un comparateur d'OPDIVO ? Finalement, vous demandez que cela vienne un comparateur cliniquement pertinent, mais cela correspond vraiment à un sous-groupe de patients pour lequel nous avons des données ? Il y a beaucoup de patients pour lesquels ADCETRIS était la dernière ligne utilisée. Nous avons des raisons de penser que ces personnes sont en échec d'ADCETRIS et ne sont pas en situation où ADCETRIS est un comparateur.

Je n'ai pas réussi à savoir... Du coup, ce serait une proportion de la cohorte C de l'étude CHECKMATE. Combien de patients avaient eu bénéfice ADCETRIS et chez qui envisager au lieu de leur donner OPDIVO de les retraiter ADCETRIS, situation dans laquelle on pourrait envisager que ce soit un comparateur ?

M. WESTERLOPPE (BMS).- Il y avait une part significative dans les deux cohortes, que ce soit B ou C. C'est un point d'importance.

M. le D^r OZAN (BMS).- Nous parlons des essais cliniques., il y avait le même pourcentage de patients ayant reçu ADCETRIS dans les cohortes B et C : le même pourcentage ayant été traités après un échec (37 %, 67 patients) qu'après avoir répondu à l'ADCETRIS (37 %, 67 patients).

M. le D^r LENGLINÉ.- Par contre, j'ai vu que quasiment aucun patient qui avait progressé après OPDIVO dans CHECKMATE n'avait eu d'ADCETRIS en dernière ligne. C'est une façon indirecte de se rendre compte que ce n'est pas vraiment un comparateur, non ? Si cela l'avait été...

M. le D^r OZAN (BMS).- Nous parlons de comparateur cliniquement pertinent pour l'avis.

Pour l'utilisation d'ADCETRIS dans l'étude, il fallait que les patients aient été traités auparavant par ADCETRIS et qu'ils aient eu une autogreffe. Dans cette population de patients, nous avons la même proportion (40 %) qui avait progressé après ADCETRIS et le même pourcentage qui avait répondu après ADCETRIS, dans ceux qui avaient été traités.

M. le D^r LENGLINÉ.- La problématique, c'est qu'un comparateur cliniquement pertinent doit être un médicament qu'on donne aux mêmes patients, au même stade, selon la doctrine.

M. WESTERLOPPE (BMS).- C'est tout à fait le cas ici. Vous êtes face à un retraitement par ADCETRIS de patients qui ont été répondeurs. Le praticien (je laisserai le Docteur Brice répondre) est confronté à un choix entre OPDIVO et ADCETRIS. Nous sommes dans un même niveau de ligne, dans une même situation. C'est pour quoi nous sollicitons que ce soit considéré comme un comparateur. Aujourd'hui, nous avons quatre comparateurs cliniquement pertinents qui n'ont pas d'AMM et un qui a l'AMM. Nous souhaitons que les médicaments qui ont l'AMM dans le même cadre soient cités comme comparateur cliniquement pertinent au même titre que ceux qui n'ont pas l'AMM.

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- Les choses évoluent par rapport à l'étude CHECKMATE. L'ADCETRIS est maintenant utilisé beaucoup plus tôt dans la stratégie thérapeutique. Nous avons plus envie de le réutiliser, surtout si les patients n'ont eu que quelques injections. Nous avons regardé dans quelques études et dans l'étude de vie réelle ODYSSEY, la situation où ADCETRIS est réutilisé au même niveau qu'OPDIVO, c'est 25 % des patients à peu près.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le positionnement dans la CT d'OPDIVO, c'est en positionnement de recours, donc en dernière ligne, et c'est en accord avec les données puisque dans les données des cohortes B et C, en médiane, le nombre de traitements antérieurs était de quatre.

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- Dernière ligne, vous ne pouvez pas dire cela. En vie réelle, les patients reçoivent jusqu'à 10 à 15 lignes de traitement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Par rapport au schéma que vous avez présenté, ce n'est pas une troisième ligne. On était un peu plus avancé. Dans l'ATU, a priori les patients étaient en sixième ligne, donc sur quelque chose de plus avancé. Du coup, est-ce que les retraitements par ADCETRIS ont eu lieu en quatrième et cinquième ligne ? Est-ce que, quand on arrive à de la

quatrième ou cinquième ligne, on est encore éligible à un retraitement par ADCETRIS que possiblement on a eu dans quatre ou cinq lignes précédentes ?

Vous expliquez qu'en général, vous faites ADCETRIS puis greffe, et vous pouvez retraitez. Vous retraitez combien de fois derrière par ADCETRIS ?

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- Nous avons des patients qui arrivent jusqu'à 10 à 15 lignes de traitement, donc nous changeons de traitement. Tant qu'ils répondent à l'ADCETRIS sans neuropathie, nous pouvons le réutiliser. Maintenant surtout, mais un peu hors AMM, on l'utilise en association avec la chimiothérapie. Nous avons montré que nous augmentons beaucoup les taux de réponse. Pour un patient qui l'a eu en monothérapie, on peut avoir envie de redonner en association. Ce sont des cas rares et des patients qui peuvent vivre très longtemps. Nous bricolons un peu aussi.

M. Le P^r DUFOUR.- J'essaie de me mettre dans cette situation. Il y a un patient à un stade avancé qui a répondu à ADCETRIS, et vous mettez en balance ADCETRIS et OPDIVO. Je ne comprends pas bien. S'il y a un malade qui a déjà répondu à ADCETRIS, vous remettez ADCETRIS, sauf si vous avez une contre-indication au produit. Ce n'est donc pas un comparateur. Je ne comprends pas du tout.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si j'ai bien compris, étant donné la pression sur les anti-PD1, vous ne pourrez pas reprendre ADCETRIS au moment où on décide de mettre OPDIVO.

M^{me} le D^r BRICE, pour BMS.- Il y a une telle attente sur les anti-PD1 que, tant qu'ils ne les ont pas eus, on a envie de le faire. Mais j'ai eu ce cas récemment d'un patient qui avait chuté cinq ans après avoir eu ADCETRIS après une autogreffe. Je l'ai retraité par ADCETRIS, parce qu'il avait une maladie stade 4. J'ai eu envie de reprendre le traitement plus une chimiothérapie qu'une immunothérapie. C'est une maladie un peu hétérogène. Les cas sont tous différents : les stades, les âges, les délais de réponse, les rechutes, les réfractaires. On n'est pas dans des populations homogènes faciles à comparer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sans autre question, nous vous remercions et nous allons délibérer.

(Les représentants de Bristol-Myers Squibb quittent la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons un comparateur cliniquement pertinent pour l'AMM mais qui n'est pas cliniquement pertinent pour les cliniciens.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans les recommandations, je n'ai pas retrouvé de recommandation sur les retraitements. J'ai l'impression que c'est surtout basé sur une étude avec 20 patients, si nous nous référons à l'AMM d'ADCETRIS. Je ne sais pas s'il y a eu d'autres publications. Mais l'AMM d'ADCETRIS n'a pas bougé : elle mentionne toujours une étude avec 20 patients retraités.

M^{me} le D^r DEGOS.- Étienne, pour commenter ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce que nous avons entendu est vrai. En effet, pour certains patients qui ont eu un bénéfice d'ADCETRIS antérieurement, nous pouvons le réutiliser. Le problème, c'est que la population à qui nous proposons OPDIVO n'est pas cette population. C'est une population plus avancée. Comme l'a dit Patrick, si le patient a antérieurement répondu et que nous savons qu'il peut y avoir des réponses et qu'il n'y a pas eu de toxicité, nous réutilisons d'abord ADCETRIS et ensuite OPDIVO.

Quand bien même cette population existe, elle représente un groupe minoritaire des patients en échec après autogreffe et après avoir reçu de l'ADCETRIS.

Nous avons déjà des données qui étaient plutôt des données d'assez mauvaise qualité. Là, nous parlons d'un sous-groupe de patients de cette fameuse étude de phase III multicohorte, ouverte. C'est assez compliqué de se faire un avis. Le fond du problème (elle l'a bien dit), c'est un problème d'accès qui est très compliqué avec ce médicament qui, vraisemblablement, même si c'est très difficile à évaluer, provoque des bénéfices chez certains patients.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je voudrais comprendre s'il y a un intérêt pour la firme.

M. le D^r LENGLINÉ.- ADCETRIS est sur la liste en sus.

M. le P^r GUEYFFIER.- Désolé, ce n'était pas transparent pour moi.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quand le comparateur est sur la liste en sus, le médicament y passe.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas votre raisonnement, mais il y a une logique à la demande. Évidemment.

M. le P^r GUILLOT.- Néanmoins, nous pouvons encore une fois souligner que pour les patients en maladie de Hodgkin en Xe, l'accès à OPDIVO doit être fait pour les patients. On est encore dans une situation où le produit a un SMR important. Il a montré des résultats qui ne justifient pas une meilleure valorisation. Mais il y a vraiment des patients qui l'attendent et qui en tireront bénéfice. Il est important de remettre dans l'avis que ce médicament doit être accessible aux patients qui ont une maladie de Hodgkin en Xe ligne. Mais je ne suis pas d'accord pour le tour de passe-passe du comparateur ADCETRIS. C'est un vrai problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'attitude de le considérer comme un comparateur cliniquement pertinent n'est pas acceptable. En revanche, nous pourrions mettre dans les recommandations que c'est utilisé.

M. le P^r GUILLOT.- Il y a une formule.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En général, vous le faites avec parcimonie. C'est la phrase qui souligne le fait de ne pas envisager de traiter un patient sans l'option qui est mentionnée. Il est vrai qu'en général, vous réservez cette phrase pour les ASMR IV qui n'ont pas à être inscrits sur la liste en sus et qui ont des données assez robustes. Je rappelle que nous avons quand même

des données limitées poussant en 2017 à souligner que du fait de l'absence de données comparatives (soumises ou à venir), alors que les patients reçoivent des traitements à visée curative en quatrième ligne et plus, vous souhaitiez obtenir des données comparatives d'efficacité versus les traitements actuellement proposés. À l'époque, vous étiez plutôt sur les chimiothérapies, mais on entend aujourd'hui que ça aurait pu être une étude comparative versus ADCETRIS, si nous le retenons comme un CCP. Le laboratoire n'a pas soumis de données comparatives directes et a proposé une comparaison indirecte avec une approche qui est une comparaison naïve sans ajustement. C'est le contexte du développement de la molécule.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelle est la situation du KEYTRUDA dans le Hodgkin ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous l'avez vu dans exactement la même situation, et dans les comparateurs, vous aviez précisément expliqué qu'ADCETRIS n'était pas un comparateur, et que les comparateurs étaient OPDIVO et les chimiothérapies.

M. le P^r CLANET.- Il a eu quoi ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La même chose : important et V. Il a eu exactement la même évaluation. Ce sont deux développements très similaires.

M. le P^r GUEYFFIER.- Pour les petits jeunes comme Jacques et moi, pouvez-vous rappeler quel est le critère pour accéder à la liste en sus ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je parle sous le contrôle de la DGOS. C'est le décret du ministère. La HAS n'a pas de regard dessus. Il faut être utilisé majoritairement à l'hôpital et avoir un coût qui... Après on a soit ASMR I à III. De facto, on est sur la liste en sus. Soit on a une ASMR IV, ISP et pas de comparateur, soit une ASMR I à V et un comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus.

Il faut nécessairement avoir un SMR important. Si vous avez SMR modéré et une ASMR IV ou V, vous ne pouvez pas être inscrit sur la liste en sus.

M. le P^r GUILLOT.- L'ISP ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pour les IV. Les I à III y sont de facto ; les IV s'ils ont un ISP et pas de comparateur ; les I à V qui ont un comparateur sur la liste en sus. Je précise qu'il fallait nécessairement avoir un SMR important. Sinon, même si on a un comparateur en sus, on ne peut pas être sur la liste en sus.

M^{me} MALKI, pour la DGOS.- Et c'est par indication.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ajoutons parfois la phrase qui précise que le traitement est l'option à privilégier bien que cette phrase ne soit pas nécessairement très impactante, car ce n'est pas une mention dans le décret. Il y a une réflexion, et je laisse le ministère répondre, mais la HAS réfléchit activement à des évolutions qu'elle soumettra à très court terme au Ministère.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Pour le point final, la liste en sus, c'est théoriquement un financement dérogatoire normalement uniquement fait pour les médicaments innovants, de rupture. C'est pourquoi au départ, c'est de I à III.

M^{me} MALKI, pour la DGOS.- C'est la cerise sur le gâteau.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a des innovations de trois ou quatre ans qui n'ont pas été sorties de la liste en sus et d'autres plus récents qui auraient pu y accéder. Mais ce n'est pas notre sujet.

Nous votons sur la demande de BMS. Est-ce que vous considérez ADCETRIS comme un comparateur cliniquement pertinent d'OPDIVO après la quatrième ligne ?

(Il est procédé au vote.)

Contre le comparateur : unanimité.