



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 2021

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. OPDIVO – Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, Monsieur Bru ne peut pas assister aux débats ni au vote.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Merci de te déconnecter, Jean-Pierre. Nous te ferons signe pour te reconnecter.

(Jean-Pierre Bru quitte la séance.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, nous allons voir le dossier OPDIVO qui est une réévaluation à la demande de la commission, dans l'indication de monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome, avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et qui ont subi une résection partielle. L'évaluation initiale a été faite en 2018 et la commission avait souhaité revoir ce dossier avec les résultats finaux de survie globale.

Je vais tout d'abord vous faire un bref rappel historique, parce que la stratégie thérapeutique a pas mal évolué sur cette pathologie. À l'époque, avant l'évaluation d'OPDIVO, il n'y avait qu'un seul médicament qui avait une AMM dans le traitement adjuvant, et c'était l'interféron, qui a d'ailleurs toujours un SMR important, attribué lors de sa dernière réévaluation, qui date de 2016. Les recommandations françaises de l'époque recommandaient plutôt d'essayer d'insérer les patients dans des essais thérapeutiques. Il y avait aussi la surveillance, ou l'abstention thérapeutique, qui étaient une option. Vous voyez que la recommandation vis-à-vis du traitement d'interféron était plutôt modérée, puisque c'était un traitement qui pouvait se discuter.

En 2018, il y a eu un peu une petite révolution dans ce paysage, puisqu'il y a eu l'apparition de trois nouvelles possibilités, deux immunothérapies, OPDIVO et KEYTRUDA, et une association de thérapies ciblées mais qui concerne uniquement les patients porteurs d'une mutation BRAF.

En ce qui concerne l'évaluation de ces thérapeutiques, pour OPDIVO, que nous allons voir aujourd'hui, c'est un essai randomisé versus traitement actif, qui est l'ipilimumab, dont nous allons parler un peu après, alors que les deux autres se sont comparés au placebo, dans un contexte où il n'y avait que l'interféron avec une recommandation un peu modérée.

Pourquoi l'ipilimumab, dans cet essai ? C'est parce que l'ipilimumab a une AMM uniquement aux États-Unis, depuis fin 2015, dans le traitement adjuvant du mélanome. Il n'y a pas d'AMM en Europe. Il n'y en avait pas à l'époque et il n'y en a toujours pas aujourd'hui. Lors de l'évaluation initiale, vous aviez considéré que le YERVOY, donc l'ipilimumab, était bien un comparateur cliniquement pertinent, puisqu'il possédait une indication aux USA, et donc vous voyez que cela avait été inclus dans les comparateurs cliniquement pertinents.

Pour revenir un peu à cette évaluation initiale et à la suite, dont nous allons avoir les résultats finaux aujourd'hui, cette étude CHECKMATE 238 est une phase 3 randomisée, en double aveugle, versus ipilimumab. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence, qui

avait été atteinte en 2018, et il y a un critère secondaire hiérarchisé, la survie globale, qui n'était pas mature à l'époque et qui l'est aujourd'hui. Il y a eu 906 patients randomisés, je vous ai mis pour information les résultats qui avaient été obtenus ici avec la survie sans récurrence.

Voici le libellé de l'ASMR que vous aviez à l'époque considéré. C'était une ASMR III dans la stratégie thérapeutique qui incluait uniquement le traitement historique par interféron.

Il y a trois choses importantes sur lesquelles il va falloir statuer aujourd'hui :

- valider le choix des comparateurs cliniquement pertinents, j'ai commencé un peu à vous en parler avec l'évolution de la stratégie ;
- le libellé de l'ASMR, qui va être une suite de l'évolution de la stratégie, puisqu'il va falloir le changer ;
- une discussion éventuelle sur le niveau de cette ASMR.

Je fais un petit rappel. Vous vous souvenez qu'en 2018, il n'y avait que l'interféron qui possédait une AMM. Ces trois médicaments ont eu des résultats similaires dans le sens où ils ont tous montré une amélioration de la survie sans récurrence. Pour OPDIVO, c'était versus un comparateur actif qui était l'ipilimumab. Pour les deux autres, c'était versus placebo. Par contre, dans les trois cas de figure, nous n'avons pas encore de données de survie globale, puisque les données n'étaient pas matures. Le premier qui a été évalué par la HAS était l'OPDIVO. Il a eu une ASMR III dans la stratégie incluant uniquement le traitement historique par interféron. Les autres ont eu une ASMR III comme OPDIVO.

Évidemment, depuis, la stratégie a évolué puisque les recommandations françaises de 2018 ne recommandent plus l'utilisation de l'interféron en traitement adjuvant, et recommandent l'utilisation de l'une de ces trois thérapies, tout en sachant que comme il n'y a pas eu d'étude comparative directe du fait des développements concomitants, on ne peut pas en recommander une par rapport à l'autre. Les comparateurs pertinents de l'époque ne sont donc plus tous d'actualité. L'ipilimumab n'est pas recommandé. L'interféron n'est pas recommandé. Il va donc nous rester le KEYTRUDA et l'association de thérapies ciblées, tout en sachant qu'une comparaison directe n'est pas attendue puisqu'il s'agit de développements concomitants.

Comme vous le voyez, le libellé de l'ASMR s'était positionné par rapport au traitement historique, donc versus l'interféron. Dans le dossier initial, les seules données versus interféron qui étaient disponibles étaient les données issues d'une comparaison indirecte, puisque je vous rappelle que l'étude pivot était versus ipilimumab. Les seules données que vous aviez pour vous prononcer étaient celles qui étaient ici, issues d'une comparaison indirecte. Je vous remets ici la place dans la stratégie thérapeutique, positionnée vis-à-vis de l'interféron. Aujourd'hui, il va vraisemblablement falloir modifier ce libellé d'ASMR, puisque l'interféron n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique. La stratégie thérapeutique, qui nous sera sans doute rappelée par Bernard tout à l'heure, c'est de l'immunothérapie ou de la thérapie ciblée, voire de l'abstention thérapeutique.

Je vais peut-être un peu spoiler une partie du rapport de Bernard, je suis désolé. Cela confirme les données d'aujourd'hui, les données de survie sans récurrence. C'est une analyse exploratoire de suivi, puisque l'analyse principale était positive et terminée. Par contre, nous n'avons pas de différence mise en évidence en termes de survie globale vis-à-vis du comparateur actif qu'est l'ipilimumab. Sur les données de comparaison indirecte, dont je vous ai un peu parlé tout à l'heure, nous avons une suggestion qui montre que nous avons un risque de décès qui serait diminué avec le nivolumab versus le placebo. Je vais laisser la parole à Bernard, qui est notre expert sur ce dossier.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci pour ces explications claires sur un sujet qui est un peu complexe à cause du design de l'étude qui a été choisi à l'international. Je ne vais pas refaire tout cet historique. Je vais juste souligner quelques points. C'est vrai qu'en 2018, cela a été un peu une révolution dans la prise en charge du mélanome, puisqu'on avait enfin des traitements adjuvants qui donnaient des améliorations de survie sans récurrence tout à fait considérables par rapport à ce que nous avions connu avant. Pour ce qui est du nivolumab, c'était vrai aussi bien pour les patients en stade III réséqué, c'est-à-dire en stade ganglionnaire réséqué, qu'en stade IV réséqué, c'est-à-dire des patients paucimétastatiques pour lesquels une chirurgie curative était possible. C'était quand même une grande nouveauté.

La difficulté concernant le positionnement du nivolumab vient effectivement du choix de ce comparateur, l'ipilimumab. Ipilimumab est le premier inhibiteur de checkpoint qui a été utilisé dans le mélanome, qui avait montré un bénéfice en survie globale dans les situations métastatiques, mais c'est un médicament qui est assez vite tombé en désuétude en monothérapie à cause d'une tolérance assez médiocre. Notamment en ce qui concerne la phase adjuvante, il y a eu, au cours de l'essai ipilimumab versus placebo, des décès dans le bras ipilimumab, ce qui dans les situations adjuvantes n'est guère acceptable, et c'est pour cela que l'Europe n'a jamais délivré d'AUM à ce produit.

Là, je dirais que nous avons la confirmation très importante de l'amélioration de la survie sans récurrence, puisque nous sommes à plus de 52 mois de survie sans progression, ce qui est assez considérable, c'est-à-dire 28 mois de plus que l'ipilimumab. C'est donc vraiment très important.

Concernant la survie globale, nous sommes évidemment un peu déçus, puisque nous attendions un peu ces données et elles ne sortent pas, notamment parce que le nombre d'événements attendu n'a pas été atteint, ce qui empêche d'avoir la puissance suffisante pour pouvoir en tirer une conclusion claire. Pour ma part, je pense que c'est une amélioration du service médical rendu qui reste modérée dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du mélanome, puisque la survie sans récurrence, dans la situation adjuvante, me paraît être un critère particulièrement pertinent. Autant, quand on est en métastatique, la survie sans progression améliorée ne préjuge pas obligatoirement de la survie globale, mais on est toujours dans un statut de malade. En matière d'adjuvant, c'est un peu différent. En ce qui concerne le traitement adjuvant, le fait de ne pas avoir de récurrence veut dire que l'on reste dans l'état « sujet sain », et non pas « sujet malade ». Quand on récidive, il y a tellement d'épisodes, de possibilités thérapeutiques, etc., cela peut être de la chirurgie, de la chirurgie-radiothérapie, des traitements ciblés, de l'immunothérapie, qui vont beaucoup modifier les critères de la survie globale. Je pense que la survie sans récurrence reste un critère fort dans le

cadre du traitement adjuvant. Pour ce qui est du niveau d'ASMR, pour ma part il n'y a pas tellement de raison de le dégrader.

Après, le problème va être le comparateur. On peut difficilement mettre comme comparateur l'ipilimumab, puisqu'il n'est pas aujourd'hui utilisé en Europe et en France, donc cela n'aurait pas beaucoup de sens de le mettre par rapport à l'ipilimumab. Concernant les comparaisons qui restent, l'interféron est un traitement tombé en désuétude et que l'on n'utilise plus. Les résultats étaient modestes et la tolérance également. On ne peut pas se comparer à KEYTRUDA ou à l'association de thérapies ciblées, puisque de toute façon il n'y a pas eu d'étude face à face et il n'y en aura jamais, les développements ont été strictement concomitants. Je pense donc que l'on est en 3 par rapport à l'abstention thérapeutique, qui était l'attitude observée le plus fréquemment avant que nous n'ayons ces nouvelles thérapies disponibles en traitement adjuvant.

Si certains sont inquiets sur la survie globale, et bien que la commission n'aime pas beaucoup les comparaisons indirectes, je pense quand même que nous avons à notre disposition deux essais contrôlés randomisés avec un point commun. C'est d'une part l'essai nivolumab-ipilimumab et d'autre part l'essai ipilimumab-placebo. Je pense que dans ce cadre, regarder ce qu'il se passe en différentiel, même si l'information peut manquer un peu de robustesse, me paraît quand même intéressant. Là, nous voyons bien qu'en comparaison indirecte, le nivolumab fait nettement mieux que le placebo en termes de survie globale.

Mon opinion est que nous n'avons pas de raison de changer l'appréciation globale du médicament, qu'il faut mettre l'ASMR dans la stratégie thérapeutique actuelle, c'est-à-dire versus l'abstention thérapeutique, ou inversement ce que nous avons fait la dernière fois. Nous avons donné pour KEYTRUDA une ASMR III comme OPDIVO, donc cette fois-ci, nous pouvons dire au contraire que le nivolumab a une ASMR III comme KEYTRUDA. À la limite, pourquoi pas, dans la mesure où nous n'avons pas prévu de revoir KEYTRUDA en dehors de son passage classique en commission. Je ne parle pas de dabrafénib-tramétinib parce que c'est réservé uniquement aux patients BRAF mutés. C'est une situation particulière donc nous n'allons pas l'aborder cet après-midi. Voilà mon point de vue sur ce dossier.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien. Il y a des questions. Françoise ?

Françoise Dégos, la Vice-Présidente. - Merci Bernard et merci au chef de projet, parce que c'était vraiment clair et pas facile à exposer. J'ai d'abord un commentaire. En situation adjuvante, la survie sans progression est le but à atteindre et il faut être guéri. Si on est guéri, on ne meurt pas de cela et la survie globale est secondaire. Dans les comparateurs cliniquement pertinents, il faudra quand même que l'on enlève l'ipilimumab pour les malades BRAF mutés. Pour les malades BRAF mutés, le comparateur n'est pas le même.

Bernard Guillot, membre de la CT. - Les essais avec le nivolumab comprenaient aussi bien des patients BRAF mutés que non BRAF mutés, de même que l'essai avec l'ipilimumab. Je pense qu'il faut supprimer l'ipilimumab, surtout parce qu'aujourd'hui il n'est pas disponible. C'est pour cela qu'il faut le supprimer des comparateurs. Aujourd'hui, nous ne nous occupons pas de BRAF. Dans les analyses de sous-groupe, que les patients soient BRAF mutés ou non, les résultats que l'on va obtenir sont les mêmes.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tout à fait, Françoise. Nous avons retiré l'ipilimumab des comparateurs parce que non seulement il n'a pas l'AMM en Europe, mais il n'est pas recommandé par les recommandations donc il ne sera pas dans les comparateurs cliniquement pertinents.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux questions. La survie globale n'est pas significative, mais je n'ai pas vu les courbes. Y a-t-il quand même un début de divergence des courbes ou des chiffres en termes de récurrence, de l'un versus l'autre ? La durée du traitement de l'immunothérapie dans ces thérapies adjuvantes correspond-elle à un créneau temporel limité ou est-ce au long cours ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je réponds tout de suite à la deuxième question. C'est 1 an de traitement. Pour ce qui est des courbes de survie, nous avons des courbes très confondues. Ce ne serait pas méthodologiquement correct, mais nous pouvons quand même les regarder.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il ne reste personne.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je m'insurge contre cette interprétation.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ce qui aurait été intéressant, mais méthodologiquement incorrect, c'aurait été de mettre la courbe de survie globale spontanée sans aucun traitement, ni l'un ni l'autre. Là, c'est très clairement différent, puisque la courbe ipilimumab est très différente de la courbe placebo.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il est probable que dans 3 ans on verra cette divergence, si l'effet est plus que transitoire.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi, puisque le nombre d'événements qui était attendu pour pouvoir sortir une significativité n'a pas été atteint. On est en sous-puissance sur ce critère de la survie globale.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'insiste un peu, comme Bernard et Françoise, sur le fait que la survie sans récurrence, dans cette situation, était un élément extrêmement important. En tout, elle est très significative. C'est +28 mois. C'est plus de 2 ans. C'est très rare de voir cela.

Nous ne regardons pas un nouveau dossier. Nous avons demandé à revoir les résultats 2 ans plus tard, donc évidemment le comparateur reste le même qu'il y a 2 ans. Nous ne pouvons pas les pénaliser sur cela. Les courbes se confondent, comme vient de le montrer notre chef de projet sur les diapositives, mais finalement, ceux qui étaient sous ipilimumab, quand ils ont évolué à un moment ou à un autre, puisqu'ils ont des survies sans récurrence plus courtes, ont

dû avoir de l'OPDIVO ou un anti-PD1. Je ne sais pas, mais ils ne sont pas restés sans traitement. N'est-ce pas ce qui explique que les courbes soient confondues en survie ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est la grosse difficulté de la survie globale dans ces situations adjuvantes. C'est-à-dire qu'effectivement, les patients qui sont sous ipilimumab, donc qui ont été traités plus tôt dans le temps que ceux qui sont entrés dans l'essai nivolumab, ces patients qui ont rechuté ont eu soit du nivolumab soit du pembrolizumab. S'ils étaient BRAF, ils ont peut-être eu une bithérapie ciblée. Cela va bien sûr jouer sur la réponse et la durée de la réponse de leur survie globale. C'est pour cela qu'il est très compliqué, en situation adjuvante, de tabler sur la survie globale. Là où nous aurions été franchement ennuyés pour interpréter, cela aurait été si la survie globale du nivolumab avait été clairement inférieure à celle de l'ipilimumab. Nous aurions été embêtés pour interpréter le bénéfice du produit. Dans la mesure où les courbes sont confondues, nous sommes quand même relativement tranquilles là-dessus.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je partage ton avis. Je suis assez partisan de maintenir ce que nous avons dit la fois précédente en termes de valorisation.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a un tableau intéressant de notre chef de projet, là. Nous n'avons pas les significativités, par contre.

Patrick Dufour, membre de la CT.- À peu près 40 % reçoivent de l'immunothérapie dans le bras nivolumab.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ce qui est intéressant aussi, c'est que tous ces produits qui sont utilisés en stade IV métastatique sont des produits qui ont démontré qu'ils étaient capables de prolonger la survie globale, que ce soit le nivolumab, le pembrolizumab, les inhibiteurs de BRAF, etc.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est une révolution, ces produits.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. C'est sûr. Le Bureau était favorable au maintien des conclusions précédentes, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR III dans la stratégie. L'autre option, je ne vous le cache pas, était de changer la conclusion avec un passage à une ASMR IV. Après avoir entendu Bernard je suis moins favorable à cela, et à ce moment-là il faudrait réévaluer les autres spécialités. À mon avis, il y a plusieurs raisons de rester sur la première option, mais je vous propose de voter sur le maintien ou non. Si c'est non, nous revoterons.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Y avait-il un ISP ?

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a pas d'ISP. Le demandent-ils ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il n'y avait pas d'ISP dans l'avis initial et je pense qu'ils ne le demandent pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, ils demandent le maintien de l'avis initial.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ok. Nous pouvons voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour le maintien des conclusions de l'avis précédent.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Monsieur Niaudet a des soucis de connexion, je viens de recevoir un message de sa part. Nous pouvons donc le compter comme absent.

Pierre Cochat, le Président.- Pour le dossier suivant, je ne sais pas si l'expert est là. S'il n'est pas là, nous pouvons passer au dossier TUKYSA.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il y a un souci sur le libellé d'ASMR.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il était libellé dans la stratégie thérapeutique qui reposait sur l'interféron, et là nous vous avons expliqué que l'interféron n'avait plus de place. Nous sommes donc obligés de relibeller l'ASMR. Nous voulions donc avoir une précision. Sommes-nous d'accord que c'est une ASMR III versus l'abstention thérapeutique ou souhaitez-vous un autre libellé, par exemple une ASMR III dans une stratégie thérapeutique qui exclurait les autres thérapies ciblées comme pembrolizumab ? Nous voudrions une précision sur le libellé pour la rédaction.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je me permets de répondre. Je pense que c'est une ASMR III dans la stratégie thérapeutique avec abstention.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela. Tu l'as dit d'ailleurs dans ton rapport.

Bernard Guillot, membre de la CT.- De toute façon c'est ce qu'il se passera lorsque nous serons amenés à réévaluer les deux autres.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, n'est-il pas envisageable de faire une ASMR III versus abstention thérapeutique au même titre que les autres ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais là on se mord un peu la queue, parce que nous avons dit que les autres avaient III au même titre qu'OPDIVO. Cela ne me gêne pas, parce que c'est franchement superposable et c'est du développement strictement concomitant. Cela ne me gêne pas, mais je ne sais pas ce que cela va apporter.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Au regard des discussions que vous aviez eues avec le CEPS, il s'agit de l'idée de montrer que c'est la même chose que les autres.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Tu écris « coûts », avec un « t » et un accent circonflexe sur le U.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Là, c'est surtout pour envoyer le bon message au CEPS, indépendamment de ce qu'il va en faire. Le message que vous voulez lui envoyer, c'est que c'est la même chose que les autres. Si le libellé est différent, il peut penser que votre avis est différent. C'est ce que vous avait dit Jean-Patrick Sales quand il était intervenu. Quand il y a des changements, le CEPS peut considérer que c'est volontaire et que cela veut traduire

quelque chose. Je pense qu'il est important de pouvoir bien expliquer que c'est la même chose, donc il faut le dire de la meilleure façon.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Si la commission est d'accord, il faut trouver une phrase pour dire « versus l'abstention thérapeutique, au même titre que le pembrolizumab », et « dans la population BRAF mutée, l'association, etc. ». Après, pour l'association il faut bien mettre « dans la population d'intérêt ».

Pierre Cochat, le Président.- Cela me va très bien.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est donc une ASMR III dans la stratégie, tout court, comme les deux autres.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, pas complètement. C'est une ASMR III versus l'abstention thérapeutique, au même titre que les autres dans la population concernée.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Si vous voulez l'adopter sur table, il faut juste que le chef de projet me fasse passer la phrase du libellé d'ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être vous la repasser en fin de CT pour l'adoption sur table le temps de l'écrire.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, j'ai juste une remarque. Les deux autres sont libellés « ASMR III dans la stratégie ». Avant, il est marqué « comme OPDIVO, l'association ou le pembrolizumab apportent une ASMR III dans la stratégie ». Du coup, si je mets « ASMR III versus abstention comme les autres », je ne sais pas si vous voyez ce que je veux dire.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Ce n'est plus comme les autres, effectivement. Il ne faut pas mettre « comme les autres ».

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, c'est « au même titre ».

Pierre Cochat, le Président.- Il faut le mettre après. Il faut mettre « versus abstention », et ensuite « au même titre que les autres ».

Bernard Guillot, membre de la CT.- Tout à fait. Je m'en vais à 16 heures 30. Si tu peux me faire passer la phrase avant, cela m'arrange. Je te la valide par retour de mail.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien, je le fais. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- C'est parfait.

(Jean-Pierre Bru rejoint la séance.)

(La séance se poursuit.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je relis. « Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité d'OPDIVO en monothérapie par rapport à un traitement actif, donc l'ipilimumab disposant d'une AMM en adjuvant aux États-Unis,

sur la survie sans récurrence, en adjuvant, dans une étude de phase 3, randomisée en double aveugle ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain de survie globale versus traitement actif lors de l'analyse finale ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie.

la commission de la transparence considère qu'OPDIVO en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée, de niveau III, par rapport à l'abstention thérapeutique, au même titre que KEYTRUDA et l'association MEKINIST-TAFINLAR pour les patients porteurs d'une mutation BRAF. »

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien. Tout le monde est d'accord ? Nous pouvons adopter sur table maintenant ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick est d'accord, et c'est Bernard qui a revu la phrase. Il n'y a pas d'objection ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai deux points. Ne faut-il pas écrire qu'il y a une AMM aux États-Unis, mais pas en France ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est fait.

Hugues Blondon, membre de la CT.- La deuxième chose est la suivante. Ne faut-il pas donner le bénéfice en termes de médiane de survie sans récurrence, qui est quand même très considérable et qui en reprenant nos discussions a finalement justifié notre ASMR III et non pas IV, et qui est sans doute plus parlant qu'un HR à 0,65 ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le problème est que dans les ASMR, en général on met les résultats de l'analyse principale, et au moment de l'analyse principale, qui est l'analyse de 2018, les médianes n'étaient pas atteintes.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, mais là nous revoyons le dossier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous ne mettons pas, dans l'ASMR, les analyses de suivi exploratoires, où la médiane a bien été atteinte.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je rejoins ce que dit notre chef de projet. Comme l'ASMR est sur la qualité de la démonstration, on reste sur les analyses principales. Par contre, si vous le souhaitez, nous pouvons ajouter un tiret, c'est-à-dire maintenir l'analyse principale et ajouter un tiret en disant « et les analyses de suivi qui ont suggéré cela », mais il est important de rester sur une qualité de démonstration, et donc sur les résultats d'analyses principales, dans vos ASMR, pour respecter votre doctrine.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je pense qu'il serait intéressant de faire ce petit rajout, parce que le gain est tel que c'est extraordinaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On pourrait faire l'ajout, effectivement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Peux-tu reprojeter ? Comme cela nous verrons où nous pourrions le mettre. Nous pouvons ajouter « les données de suivi suggérant », etc., mais je n'ai pas du tout les chiffres en tête.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'était un gain de 28 mois. Je ne suis pas sûr.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je ne sais pas s'il faut mettre les chiffres, parce que nous sommes sur quelque chose de complètement exploratoire. Nous pouvons mettre « les données de suivi suggérant un gain en survie globale ». Je ne sais pas ce que vous en pensez aussi, Sarah. N'hésite pas à me contredire.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Ce n'était pas sur la survie globale.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, pardon, c'était sur la survie sans récurrence.

Sarah Koné, pour la HAS.- Ce serait plutôt « confirmant ce gain, en termes de survie sans récurrence ».

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est bien, ça.

Sarah Koné, pour la HAS.- De toute façon, c'est un avis qui confirme l'ASMR III.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, c'est bien, comme cela, cela permet de mieux justifier le maintien du III.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est bien. Parler de confirmation, c'est parfait.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Moi, je ne mettrais pas les chiffres.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous ne mettons pas les chiffres.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je rejoins Patrick, c'est quand même plus parlant de mettre les différentiels de moi que le HR, qui peut vouloir dire n'importe quoi.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Après, on retrouve cela dans l'avis, avec tous les chiffres. Là, votre ASMR c'est vraiment le résumé du résumé. C'est pour expliquer le niveau III.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le niveau III est plus expliqué par le différentiel du gain que par le HR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Là, c'est quand même une réévaluation. C'est-à-dire que ce médicament a eu une ASMR III sur la base du HR depuis déjà pas mal de temps.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et la survie sans récurrence est confirmée.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Voilà. Je ne sais pas si cela vous va. Nous allons l'adopter comme cela.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous allons faire avec.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut quand même que cela vous convienne.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a pas d'objection majeure ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il nous reste une demi-heure, nous pourrions continuer à discuter sur le HR.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous pouvons demander à Sylvie de nous dire ce que veut dire le HR, quand même. Cela veut dire quelque chose.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Bien sûr. Sinon, cela revient à dire qu'il faut supprimer tous vos modèles de Cox sur tous les dossiers que nous voyons.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je plaisantais, là.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les mesures relatives ont aussi un sens, même si je suis d'accord qu'une mesure absolue est complémentaire.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est-à-dire que pour les malades, je peux vous dire que c'est plus parlant. Dans la discussion, c'est plus facile. Quand on leur dit « le médicament va vous donner un HR à tant, cela laisse le malade assez indifférent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais quand on dit que le risque est divisé par deux, cela peut être parlant.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, mais c'est déjà un chiffre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est un peu cela, le HR.

Patrick Dufour, membre de la CT.- On se comprend. Nous disons la même chose. Simplement, cela dépend de l'amplitude que cela représente. Si le fait de doubler fait gagner deux mois, le patient peut se poser la question de savoir si cela vaut vraiment la peine compte tenu de son état. C'est complexe.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- De toute façon, de plus en plus, les recommandations sont de produire deux types de mesures, une mesure absolue et relative. Cela apporte des informations complémentaires.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Tout à fait, c'est ce qu'on dit.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Alors nous sommes d'accord.

Aymeric Binard, membre de la CT.- De toute façon, Mathilde a dit non, donc nous adoptons.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous adoptons.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est-à-dire qu'il faut rester cohérent avec ce que vous écrivez d'habitude.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est adopté.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Parfait.

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