



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 novembre 2021

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

Commission de Transparence

YERVOY 5 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION AU
NIVOLUMAB) (ATUP) (CT-19380) OPDIVO 10 MG/ML (MESOTHELIOME
PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION A L'IPILIMUMAB) (ATUP) (CT-19379)
BRISTOL-MYERS SQUIBB EXAMEN EXTENSION D'INDICATION

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.

YERVOY 5 mg/ml (mésothéliome pleural malin, en association au nivolumab) (ATUp) (CT-19380) BRISTOL-MYERS SQUIBB Examen Extension d'indication

OPDIVO 10 mg/ml (mésothéliome pleural malin, en association à l'ipilimumab) (ATUp) (CT-19379) BRISTOL-MYERS SQUIBB Examen Extension d'indication

M. COCHAT, Président.- On va passer à OPDIVO, YERVOY dans le mésothéliome pleural.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport et nous avons reçu un rapport écrit de Monsieur François Gueyffier, pour lequel il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. COCHAT, Président.- On passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription d'OPDIVO et de YERVOY en association sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'extension d'indication obtenue le 1^{er} juin 2021, OPDIVO en association avec ipilimumab, en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin, non résécable.

Cette association était disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte qui a été octroyée par l'ANSM le 25 janvier 2021, et bénéficie également d'une décision favorable d'accès précoce post-AMM de la HAS en date du 23 septembre 2021. L'indication concernée par ces deux dispositifs d'accès dérogatoire est superposable à celle de l'AMM actuelle, soit en première ligne de traitement du mésothéliome pleural malin.

Le laboratoire revendique dans cette indication un SMR important, une ASMR III versus l'association pemetrexed et sels de platine ainsi qu'un ISP. Le dossier de demande d'inscription de cette association dans son extension d'indication en première ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin repose sur une étude de phase III CHECKMATE 743 et sur les données d'efficacité de l'étude MAPS-2.

Cette étude est une étude de phase III de supériorité, en ouvert, en deux groupes parallèles ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association nivolumab/ipilimumab versus l'association pemetrexed et sels de platine. Elle a été réalisée chez des patients ayant un mésothéliome pleural malin non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique auparavant, en première ligne de traitement. L'objectif était de démontrer la supériorité de cette association par rapport à pemetrexed et sels de platine, en termes de survie globale en première ligne de traitement des patients adultes ayant un mésothéliome non résécable.

Commission de Transparence

YERVOY 5 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION AU NIVOLUMAB) (ATUP) (CT-19380) OPDIVO 10 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION A L'IPILIMUMAB) (ATUP) (CT-19379) BRISTOL-MYERS SQUIBB EXAMEN EXTENSION D'INDICATION

Les rapporteurs de ce dossier sont les docteurs Kouzan et le Docteur Basse. Le Professeur Gueyffier a également été sollicité pour un avis méthodologique.

M. COCHAT, Président.- On va commencer par les cliniciens. Clémence, vous avez fait un rapport commun ? Formidable, je vous félicite.

Un chef de projet pour la HAS.- Je le partage. Vous le voyez ?

M. COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- En effet, c'est un travail commun qu'on a fait avec Serge Kouzan. On a pas mal échangé dessus et voici notre rapport conjoint. Serge, si tu veux, on fait un peu comme on l'a dit dans l'écrit.

On évalue aujourd'hui la combinaison du nivolumab, l'anti-PDL1 plus ipilimumab anti-CTLA4, une double immunothérapie dans le mésothéliome pleural non opéré, en première ligne de traitement.

Slide suivant. Je rappelle que le mésothéliome pleural est une maladie rare. Il y a environ 800 à 1 000 cas par an en France, avec une prédominance masculine. Le facteur de risque principal, c'est l'exposition à l'amiante professionnelle, qui est survenue dans l'après-guerre, dans les années 50, 60, 70 et comme il faut plusieurs décennies avant que la maladie survienne, il y a un pic qui est aujourd'hui dans les années 2020.

Cette maladie, le mésothéliome pleural, consiste en un épaississement pleural. C'est très souvent une maladie qui reste localisée au Thorax, et qui progressivement entraîne une insuffisance respiratoire et un décès. C'est une maladie rare, mais grave. La médiane de survie est à peine de plus d'un an, à partir du moment où il y a le début des symptômes, et un an, à partir du moment où l'on traite le patient.

Diapositive suivante. Quel est le traitement actuel du mésothéliome pleural ? Dans de très rares cas, la maladie est opérable, mais pour être sincère, en pratique, on n'opère pas les mésothéliomes avec le risque d'essaimage. Souvent, la maladie n'est pas opérable, c'est uniquement dans des rares cas, avec des équipes hyper entraînées qu'on le fait. On ne le fait pas vraiment en France, en pratique. C'est une maladie incurable qui nécessite un traitement systémique.

Depuis les années 2003, le traitement de référence, c'est l'association du platine avec l'ALIMTA qui se dit aussi pemetrexed. C'est en priorité le cisplatine plus le pemetrexed qui avait montré une supériorité dans les différents traitements de chimiothérapie proposés. Il y a eu ensuite une étude qui a montré que le carboplatine pouvait aussi être proposé, en cas de contre-indications, au cisplatine, principalement insuffisances rénales.

Commission de Transparence

YERVOY 5 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION AU NIVOLUMAB) (ATUP) (CT-19380) OPDIVO 10 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION A L'IPILIMUMAB) (ATUP) (CT-19379) BRISTOL-MYERS SQUIBB EXAMEN EXTENSION D'INDICATION

En 2016, c'est la dernière nouveauté dans le mésothéliome pleural et on n'en a pas réellement depuis, c'est l'ajout du bevacizumab, un anti-angiogénique qui est réservé aux patients qui ne sont pas âgés de plus de 75 ans et qui sont en bon état général.

Aujourd'hui, le traitement de référence, c'est platine ALIMTA, AVASTIN qui est le bevacizumab en première ligne, chez les patients qui ont moins de 75 ans. Il n'y a pas de traitement clairement établi de la visite de deuxième ligne et validé à l'heure actuelle, à part proposition de chimiothérapie autre que le navelpib ou le GEMZAR.

Malgré tout, depuis l'année 2019, il y a eu l'essai MAPS-2 qui a proposé le nivolumab ou le nivolumab/ipilimumab, l'association qu'on étudie aujourd'hui, en deuxième ligne ou plus. C'était un essai en ouvert, de phase II, mais qui montrait que l'association était relativement bien tolérée. Il y avait des résultats encourageants du nivolumab et nivolumab/ipilimumab. En pratique certaines équipes se sont mises à prescrire de l'immunothérapie en deuxième ligne.

Ensuite, comme l'a précisé le chef de projet en début de présentation, l'association nivolumab/ipilimumab a bénéficié d'un accès précoce. Ce traitement de doubles immunothérapies est aujourd'hui réalisé dans le cadre de l'accès précoce dans le mésothéliome pleural, lorsqu'il n'y a pas de contre-indication à l'immunothérapie.

Diapositive suivante. Le dossier présenté aujourd'hui : il y a eu l'accès précoce, en septembre, suite à notre commission du 15 septembre. C'est un traitement qui est proposé en première ligne dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural non résécable.

Le laboratoire nous sollicite aujourd'hui pour évaluer cette association de double immunothérapie dans cette indication en première ligne du mésothéliome, en se basant sur les résultats de l'essai CHECKMATE 743 et les résultats à plus long terme de l'essai MAPS-2.

Je rappelle les revendications du laboratoire. J'ai entendu qu'il y avait un ISP. C'est bien cela, vous avez bien dit que le laboratoire revendiquait un ISP, un SMR important, et une ASMR III.

On peut passer. Veux-tu présenter l'essai, Serge ? Je te laisse la parole.

M. KOUZAN, membre de la CT.- OK. Je vous présente l'essai princeps qui étaient un essai en ouvert, sur une taille d'échantillon correcte, 600 patients, et qui comparait le standard actuel, c'est-à-dire un doublet platine. Il n'y avait pas d'anti-angiogénique dans la mesure où il n'a pas d'AMM contre la double immunothérapie avec une posologie qui est indiquée sur la diapositive.

Je fais juste une rapide parenthèse. Ce n'est pas la posologie qui est sollicitée maintenant par l'industriel pour l'application de ce traitement. Mais il y a eu des équivalences de PK qui ont été montrées.

L'objectif premier de cet essai, c'était la survie globale. Il y avait un certain nombre de critères secondairement non-hiérarchisés : la survie sans progression, le taux de réponse, la durée de réponse, des analyses en fonction de sous-groupes également, etc. Il y a eu une analyse intermédiaire qui est devenue l'analyse principale du fait de la différence en survie globale.

Diapositive suivante. Les patients qui ont été inclus, en gros, il y avait 58 % de patients européens. Les trois quarts étaient des hommes. Cela reflète l'exposition professionnelle. Le quart avait plus de 75 ans. Le quart avait moins de 65 ans. Il y avait 40 % de non-fumeurs, ce qui indique que l'amiante est un carcinogène à lui tout seul. Les trois quarts avaient une histologie épithélioïde parce qu'il y a deux types histologiques : épithélioïde et non-épithélioïde.

En ce qui concerne la distribution des PDL, il y avait 22 % des patients qui avaient moins de 1 %, et les trois quarts plus de 1 %.

Le critère principal, on le voit sur la courbe qui va s'afficher sur la diapo suivante. La survie montre un différentiel qui apparaît comme souvent dans les immunothérapies au bout de six mois. Cela entraîne une différence de survie à douze mois, un différentiel également à 24 mois et un différentiel de médianes de survie selon les chiffres qui sont affichés en bas.

Diapositive suivante. Quand on regarde quels sont les déterminants d'efficacité, il y a un effet majeur dans le groupe minoritaire des non-épithélioïdes, c'est la courbe en haut à droite. Dans ce sous-groupe, la chimiothérapie a un effet probablement nul. C'est la courbe en rouge. On voit que la double immunothérapie a un effet très positif par rapport à la chimiothérapie.

Sur le groupe majoritaire, en haut à gauche, épithélioïde, cet effet existe, mais la quantité d'effets est moindre.

Ensuite, il y a un autre déterminant, comme dans toutes les immunothérapies, c'est la richesse en PDL1. Quand il y a un PDL1 supérieur à 1 %, c'est au milieu à droite. Il y a un différentiel d'efficacité qu'on ne retrouve pas au milieu à gauche quand les PDL1 sont inférieurs à 1 %. Il y a également un déterminant important : il n'y avait pas de bénéfice chez les gens de plus de 75 ans, qui représentaient le quart de l'effectif de l'essai.

Ensuite, un item intéressant, c'est la réponse. Quand on regarde le taux de réponse objective, il est à peu près identique, un tout petit peu moindre dans le bras bi-immunothérapie, 39 % versus 42. Le délai d'obtention de la réponse est identique : deux ou trois mois. Par contre, quand on regarde la segmentation des réponses, on voit qu'il y a 18 % des patients sous immunothérapie qui vont progresser versus 4,6 % des patients sous chimiothérapie. Il y a donc un peu moins de répondeurs sous immunothérapie et plus de progressseurs. Par contre, si on répond, la durée de réponse est bien meilleure puisque la médiane de durée de réponse, c'est 11 mois sous immunothérapie versus 6,5 mois sous chimiothérapie.

Commission de Transparence

**YERVOY 5 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION AU NIVOLUMAB) (ATUP) (CT-19380) OPDIVO 10 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION A L'IPILIMUMAB) (ATUP) (CT-19379)
BRISTOL-MYERS SQUIBB EXAMEN EXTENSION D'INDICATION**

Sur la diapo suivante, cela se traduit par...

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Juste si je peux rajouter, c'était sur la progression de la maladie. En effet, il y a plus de progresseurs sous bi-immunothérapie, mais je tiens à préciser que le traitement de double immunothérapie était poursuivi jusqu'à progression, alors que la chimiothérapie s'arrêtait au bout de quatre à six cycles. Les patients étaient donc plus longtemps exposés à l'immunothérapie. C'est juste pour ajouter un bémol, mais je te laisse poursuivre.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, sauf qu'on peut dire que le délai d'obtention de la réponse est identique. D'ailleurs, si l'on regarde après la PFS de tous les patients, c'est la courbe en bas à gauche. Le bleu, c'est l'immunothérapie, le rouge, c'est la chimiothérapie. On voit que la courbe bleue de la PFS chute initialement. Par contre, il y a un croisement, comme assez souvent à neuf mois.

Par contre, si on regarde la typologie de la réponse chez ceux qui sont répondeurs, à ce moment-là, si on répond, on répond bien. Cela donne de la substance au fait que les 18 % que j'ai signalés, ce sont les 18 % qui se retrouvent dans la partie, aire sous la courbe. C'est le différentiel entre le rouge et le bleu dans le schéma de gauche, entre zéro et neuf mois. En gros, cela veut dire que quand on débute l'immunothérapie, il va falloir être extrêmement vigilant pour arrêter l'immunothérapie s'il y a une progression de la maladie.

Diapositive suivante. Ce sont les données complémentaires d'un essai ouvert qui s'est déroulé en France, sous l'égide d'une structure qui s'appelle l'IFCT, qui fait beaucoup d'essais cliniques dans le cancer du poumon. C'était une comparaison sur 125 patients entre mono-immunothérapie et bi-immunothérapie. Le critère principal, c'était le taux de contrôle. Il est ce qu'il est. La survie globale, sur le schéma de droite, la bi-immunothérapie au-delà de cinq ou six mois semble meilleure que la mono-immunothérapie.

Sur la diapositive suivante, on présente les données de tolérance. On sait que cette bi-immunothérapie a une tolérance moins bonne que la mono-immunothérapie. Cela a déjà été montré dans d'autres essais cliniques, dans le cancer du poumon, dans le cancer du rein, je crois, dans le colon, me semble-t-il. En gros, on retrouve, quand on compare les effets secondaires, et là, j'ai juste mis les effets secondaires de grade 3, 4, on voit que la chimiothérapie entraîne comme d'habitude des effets hématologiques, des nausées, l'hypoacousie à cause du platine, etc.

Par contre, l'immunothérapie entraîne « comme d'habitude » des lésions auto-immunes centrées sur le colon, le foie, la peau, le rein. Globalement, en dépit de cette augmentation de fréquence d'ailleurs, le taux d'arrêt de traitement sous immunothérapie est de 15 % versus 7 % dans la chimiothérapie, c'est une tolérance que l'on peut qualifier de gérable compte tenu des enjeux de la maladie.

La suivante, c'est la diapositive de conclusion. Le début de la conclusion, c'est moi qui l'ai fait, donc je parle sous le contrôle de Clémence. Pour moi, les résultats sont tirés par la bonne réponse des non-épithélioïdes. Ce sont des résultats qui surviennent dans une pathologie où il n'y a quasiment pas eu de progrès depuis 20 ans. Ce résultat est mitigé par la fréquence des progressions initiales. Le fait que si on a plus de 75 ans, il n'y a pas de bénéfice, et que si on a moins de 1 % de PDL à l'analyse initiale, la réponse est médiocre. La toxicité est accrue, mais néanmoins gérable. En termes de valorisation, on est tous les deux d'accord pour un SMR important.

Je te repasse la main, Clémence, pour l'ASMR.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- J'ai juste un petit résumé : pour moi, cet essai est positif. Il y a un bénéfice en survie globale, 14 mois versus 18 mois. C'est vrai que dans l'analyse en sous-groupe, toujours à prendre avec des pincettes, mais il n'y a pas de bénéfice trouvé dans certains sous-groupes. Les PDL1 : -20 %, les plus de 75 ans. Après, est-ce pour cela ? Je ne restreindrai pas l'indication, parce que justement, les plus de 75 ans, déjà avec le bevacizumab, n'étaient pas inclus. Le bevacizumab AVASTIN n'est autorisé que chez les moins 75 ans.

C'est vrai que là, les plus de 75 ans, les patients âgés, ont accès à la double immunothérapie. C'est pour eux, et c'est la majorité des patients, ou une grande partie des patients qui ont un mésothéliome, ils accèdent à un traitement différent ou en plus de la chimiothérapie. C'est important de l'entendre.

C'est vrai que l'immunothérapie, comme toujours, ont des toxicités, mais qui sont gérables, qu'on connaît et qu'on arrive à gérer en pratique. Oui, c'est vrai que dans l'immunothérapie, comme dans tous les essais d'immunothérapie, il y a souvent une histoire de courbes qui se croisent au début avec certains patients qui ne vont pas bien répondre au début, mais il y a des longs répondeurs et pour moi, c'est important dans une pathologie grave et grave.

En effet, un SMR important. J'aurais proposé une ASMR IV. Il y a une amélioration sur la survie globale certaine de quatre mois. En effet, cela reste des molécules toxiques. Je n'aurais pas proposé par contre d'ISP. Je crois que le laboratoire le demandait. Pour moi, cela reste un traitement qui se fait en pratique toutes les trois semaines. L'accès précoce est autorisé. C'est un traitement toutes les trois semaines, avec au bout de six semaines la double association et toutes les trois semaines une fois sur deux il y a une seule immunothérapie et une fois sur deux il y a la double. Je te laisse la parole.

M. KOUZAN, membre de la CT.- En ce qui me concerne, j'ai la même proposition, avec peut-être le fait d'exclure de ce bénéfice les groupes de plus 75 ans et de moins de 1 % de PDL, ou rester à 4 global. Ce sont des nuances qui sont peut-être importantes, peut-être pas importantes.

M. COCHAT, Président.- Je ne sais pas si la robustesse du PDL nous autorise à cela, en tout cas dans une décision d'ASMR. Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais cela me paraît un peu complexe, et peut-être pas suffisamment robuste. D'autant plus que la différence m'a paru plus importante, entre épithélioïde et non épithélioïde qu'entre les PDL. Cela obligerait à faire beaucoup de segmentation. Clairement, je rejoins la proposition de Clémence, qui est peut-être moins proche de ce que vous venez de nous démontrer.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Cela me va. C'était une proposition.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pierre, l'EMA a eu le même point de vue. Quand on dit les parts au RCP, c'est clairement écrit qu'on ne peut pas tirer de conclusion formelle, c'est exploratoire. C'est pour cela qu'ils n'ont pas restreint l'AMM. Ils ne les ont pas exclus de l'AMM parce que les résultats sont exploratoires.

M. KOUZAN, membre de la CT.- En RCP, si quelqu'un a 80 ans et le PDL l'inférieur à 1 %, personnellement, je ne proposerai pas la double immunothérapie.

M^{me} KONE, pour la HAS.- D'ailleurs, justement, vu le risque de progression, on voulait justement vous proposer, de rajouter la mention que vous avez déjà mise dans d'autres avis. Je relis votre phrase : « Compte tenu du risque de progression initialement augmenté. »

Là, on dira : dans les neuf premiers mois, chez les patients qui ont reçu la double immunothérapie par rapport à ceux qui ont de la chimiothérapie, la commission recommande une utilisation prudente chez les patients à risque de progression et décès précoces. Vous considérez que la décision thérapeutique concernant ces patients doit être prise après proposition documentée issue d'une RCP.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Cela me paraît très bien cette phrase. Pourquoi ne pas la remettre, en effet ?

M. COCHAT, Président.- Tout à fait, cela me va bien.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est vrai que dans la pratique, là où je suis, on est un peu plus facile sur la double immunothérapie en première ligne, je vous avoue, avec l'accès précoce.

M. COCHAT, Président.- Le bureau se rangeait à vos propositions. Pas d'ISP, SMR important, ASMR IV dans la stratégie.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je crois qu'Hugues avait une question. Dans le tchat j'ai vu Hugues.

M. COCHAT, Président.- Pardon. Oui, Il y a deux questions dans le tchat. Il y a eu Hugues et Elisabeth. Hugues, excuse-moi.

M. BLONDON, membre de la CT.- Et Sylvie, non ?

M. COCHAT, Président.- Sylvie aussi avant. Commentaire de Sylvie, décidément. Mais c'est un peu compliqué, la salle et le tchat, c'est un peu difficile.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On vient d'en parler justement. Je voulais dire que le croisement de courbes, je ne sais pas s'il a été testé dans le dossier, je ne l'ai pas vu. Mais je trouvais que c'était important ce qui vient d'être dit, justement. C'était mon commentaire, de préciser que même au départ, certains malades vont progresser de façon...

La deuxième chose que je voulais demander c'était de revoir les diapositives que tu as montrées tout à l'heure, Serge, sur les répondeurs. Je voulais vérifier que la courbe de PFS que tu nous as montré, c'est quoi le T0 ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Le T0, c'est la randomisation, je pense.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Si tu fais une courbe en sélectionnant les répondeurs et la réponse est évaluée quand ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je pense que la courbe des répondeurs doit être a posteriori.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- En fait, c'est biaisé.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui. De toute façon, c'est biaisé soit la présentation se termine à la diapositive 16, c'est-à-dire le *overall survival*, soit on regarde en dessous, et on se dit : plus de 75 ans, pas de différence, etc. Je suis parfaitement d'accord que ce sont...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas parce qu'il y a un sous-groupe a posteriori, ce T0 définit des groupes sur le futur.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Ceci dit, c'était des sous-groupes qui étaient définis a priori. Il y a eu une stratification de la randomisation sur ces sous-groupes.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- D'accord, mais si tu veux comparer l'EFS de ces malades répondeurs, il faut commencer à la réponse et pas à la randomisation.

M. KOUZAN, membre de la CT.- D'accord. Ceci dit, si on remet la diapositive 10, on voit bien que les progressseurs initiaux, les 18 % de progressseurs initiaux dans le tableau en rouge, se voient sur la PFS de tous les patients. On voit bien le différentiel de progression.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'était cette diapositive qui me posait problème. La figure de droite, si c'est la PFS des patients répondeurs à partir de la randomisation, alors que la réponse survient dans le futur, il y a un biais d'immortalité qui rend cette comparaison ininterprétable.

Commission de Transparence

YERVOY 5 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION AU NIVOLUMAB) (ATUP) (CT-19380) OPDIVO 10 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION A L'IPILIMUMAB) (ATUP) (CT-19379) BRISTOL-MYERS SQUIBB EXAMEN EXTENSION D'INDICATION

M. KOUZAN, membre de la CT.- Donc, la plus pertinente, c'est celle de gauche et c'est celle où il y a le fait qu'on doit surveiller la réponse initiale comme le lait sur le feu, pour éviter l'effet délétère de l'immunothérapie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la première fois que l'on en parle.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Ce ne sera pas la dernière.

M. COCHAT, Président.- Peut-être. Il y a le commentaire de François Gueyffier qu'on n'a pas lu. Peut-être qu'il a sa place avant les questions de Hugues et d'Elisabeth, si cela ne vous ennuie pas.

Dernier point, devant partir au collège, je vais passer la main à Etienne. Sur le plan pratique, je fais une petite parenthèse, Etienne n'a pas accès au tchat. Donc dans l'ordre, tu as Hugues, Elisabeth et si d'autres personnes à distance veulent parler...

M. LENGLINE, Vice-Président.- Elisabeth va me le dire, elle a accès au tchat.

M. COCHAT, Président.- OK

Un chef de projet pour la HAS.- François Gueyffier avait été sollicité sur le croisement de courbes de survie globale qui a eu lieu lors des six premiers mois. Les conclusions de son rapport, il l'a fait par mail.

« Il n'y avait aucune différence significative dans un sens ou dans l'autre, dans les six premiers mois au moins. Qu'il y ait quelques décès imputables à l'association par rapport au comparateur n'est pas impossible, mais ce n'est pas sûr du tout sur la base de ces données.

Il est classique de dire que l'analyse par modèle de Cox est en principe assez robuste à l'hypothèse de proportionnalité des taux dans le temps. Ici, le début de la courbe est suffisamment peu informatif pour être tranquille sur l'absence d'impact sur l'interprétabilité du résultat de la signification statistique de l'effet du traitement par modèle de Cox.

Le résultat du modèle de Cox est une moyenne des rapports de taux cumulés. Comme toute moyenne, si elle prend en compte des éléments très hétérogènes, elle n'a plus beaucoup de sens. Ici, la moyenne des rapports cumulés, malgré une valeur « nulle » dans les premiers mois, montre un résultat significatif, qui aurait été plus significatif si les courbes avaient divergé plus tôt. Il n'y a pas d'inquiétude sur le fait qu'il y a une démonstration du gain en survie globale. Par contre, il paraît légitime d'ajouter dans l'interprétation que ce gain ne commence à apparaître qu'après un délai supérieur à six mois. »

M. LENGLINE, Vice-Président.- OK. Il y avait ensuite une question de Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Ce qui me pose question, c'est le comparateur. Puisque finalement, le standard, vous nous l'avez dit, c'est le pemetrexed, cisplatine et bevacizumab qui n'a pas été le comparateur de l'étude.

Ma question est de savoir si vous avez une idée du bénéfice en termes de survie globale qu'apporte le bevacizumab par rapport au pemetrexed cisplatine dans l'étude antérieure que vous nous avez citée, et si ce bénéfice est du même ordre que celui que l'on observe dans cette étude ou très inférieur ?

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Je peux regarder, mais pour moi, très inférieur. Je crois que le bevacizumab a apporté un bénéfice minime et surtout une toxicité. C'est pour cela qu'on ne l'a pas administré chez les personnes âgées. Je te laisse la parole Serge. J'essaye de voir si j'ai l'information.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je suis en train de regarder le référentiel, mais sinon, je suis en ligne avec ce que tu dis. C'est-à-dire que c'était un bénéfice minime. Si le bénéfice avait été majeur, il serait le standard universel, ce qu'il n'est pas, mais on peut regarder.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- En tout cas, la vraie question que je me pose en discutant avec vous, et ce sera à la CT de trancher, c'est qu'il y a un bénéfice en survie globale. Il y a quatre mois d'amélioration de survie globale. Je serai vraiment en faveur d'un ASMR IV. Le laboratoire demande une ASMR III, et la question peut se poser. On reste prudent, mais l'AVASTIN a apporté moins, ce n'était pas aussi spectaculaire.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Il y avait une autre question. Elisabeth.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'est vraiment une question. D'après les diapositives, j'ai cru comprendre que le type histologique était vraiment extrêmement important en termes de réponse à cette association. Je ne comprends pas pourquoi, dans vos propositions d'ASMR, vous faites des distinguo entre certaines sous-populations. J'ai un peu compris l'âge, mais PDL1, je ne comprends pas, et pourquoi dans ce cas, on n'inscrirait pas une différence d'ASMR en fonction du type histologique ? Parce qu'on a clairement l'impression que cela marche beaucoup mieux sur les (*inaudible 0.17.51 / audio 16*). C'est vraiment une question.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Pour moi, tout cela ce sont des analyses en sous-groupe, intéressantes, exploratoires, mais qui ne doit pas orienter la décision finale. Je laisse Serge prendre la parole.

M. BLONDON, membre de la CT.- On nous a dit qu'il y avait une stratification.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- C'est pour cela que je m'interrogeais.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Il y avait une stratification, mais la sous-proposition que je faisais, c'est vrai que c'est tiré par des analyses de sous-groupes qui n'étaient pas prévues. On pourrait prendre l'âge, le PDL1, l'histologie. Cela segmente beaucoup trop cette maladie pour que ce soit robuste. La proposition finale, c'est de faire ASMR IV pour tout le monde.

M^{me} ASLANGUL, membre de la CT.- Merci.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est vrai, quand il y a trop de sous-groupes, habituellement, on ne fait pas trop de découpage.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Entre-temps, j'ai retrouvé les données du bevacizumab. La médiane de survie est passée de 16,1 à 18,8 mois.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est trois mois versus quatre mois.

M. KOUZAN, membre de la CT.- C'est vrai, mais le problème, c'est que ce n'est pas un standard, c'est une étude qui a été faite. Il n'y a pas eu de soumission réglementaire. Tu as raison, cela conforte le fait que l'ASMR soit IV et pas III comme demandé par l'industriel.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est un peu ce que je voulais t'entendre dire, Serge.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Il y avait une remarque de Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup. Rapidement, sur le versant méthodologie. C'est-à-dire que quand on prend X sous-groupes, vous avez une inflation de l'erreur de type 1 qui devient massive. Je pense que c'est la raison principale pour laquelle d'autres interactions qualitatives ou problématiques de *safety* ne prend pas en compte le sous-groupe. Quel est votre avis ? Est-ce qu'effectivement cela ne change rien à ça ?

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Je vais juste rajouter Serge, si tu es d'accord avec moi, mais c'est que le sous-type majoritaire, c'est le mésothéliome pleural épithélioïde que l'on trouve dans la majorité des cas. Même si le sous-groupe non épithélioïde semble bénéficier le plus dans le cadre d'un résultat de survie globale de quatre mois par la majorité des gens. Le sous-type histologique majoritaire est le mésothéliome pleural épithélioïde que l'on retrouve et la survie globale est positive malgré tout pour la totalité des patients.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Attention Clémence, quand tu dis chez la majorité des patients, il y a un bénéfice de quatre mois. Je ne suis absolument pas d'accord. C'est un effet moyen sur la population des malades, mais cela n'a pas de sens au niveau individuel.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- D'accord.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je pense qu'on ne peut pas dire que la majorité des patients en bénéficie. Ce n'est pas vraiment...

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'est la médiane en survie globale qui montre un bénéfice.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il faut être prudent, je pense.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Tout à fait.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Tout cela justifie l'ASMR IV. OK. S'il n'y a pas d'autres questions et que vous êtes bien éclairés, on peut peut-être passer au vote.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il y avait deux remarques dans le tchat.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je suis désolé, je vois vos têtes, mais pas le tchat.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il y a Elizabeth Aslangul et Jean-Christophe Lega.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ils sont passés. On y va : un bénéfice en survie globale dans une pathologie où c'est très rare d'en observer, mais qui ne bénéficie pas à tout le monde, avec une incertitude sur la part attribuable aux deux éléments de la combinaison, et un profil de toxicité des *checkpoint inhibitors* qui est aussi une limite. Le bureau proposait la même chose que vous deux, c'est-à-dire de ne pas segmenter, pas d'ISP, un SMR important, une ASMR IV dans l'ensemble de la population. Elisabeth.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous allons voter pour l'ISP puisque le laboratoire le demandait.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre des présents et de leur statut, Madame LOCHER et Madame BARKA ne prennent pas part au vote. Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP.

Nous allons passer au SMR. Le laboratoire demandait un SMR important.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un SMR important.

Nous allons passer maintenant au niveau d'ASMR. Le laboratoire demandait à ASMR III.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une ASMR IV.

Commission de Transparence

YERVOY 5 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION AU NIVOLUMAB) (ATUP) (CT-19380) OPDIVO 10 MG/ML (MESOTHELIOME PLEURAL MALIN, EN ASSOCIATION A L'IPILIMUMAB) (ATUP) (CT-19379) BRISTOL-MYERS SQUIBB EXAMEN EXTENSION D'INDICATION

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

M. LENGLINE, Vice-Président.- On l'adopte sur table ? OK.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

les parts	9	navelpib.....	5
-----------------	---	---------------	---