



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 juin 2023

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen Pré-AMM - Première demande - OPDIVO (mélanome de stade IIB ou IIC) (CT AP-202)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à OPDIVO dans le mélanome et l'examen d'accès précoce pré-AMM de OPDIVO dans cette indication. C'est Bernard Guillot l'expert externe. Bonjour Bernard.

(Bernard Guillot rejoint la séance)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Bernard Guillot en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci. Nous avons notre chef de projet, Bernard Guillot notre expert, et il y aura une contribution de Vaincre le mélanome et autres cancers de la peau, comme association.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez le dossier d'accès précoce pré-AMM d'OPDIVO, 10 milligrammes à base de nivolumab dans l'indication en monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC ayant eu une résection complète. Cette indication a également fait l'objet, le 13 juin dernier, d'un rapport bénéfice-risque positif de la part de l'ANSM.

La prise en charge du mélanome au stade localisé repose sur un traitement chirurgical à visée curative, une chirurgie d'exérèse de la tumeur et un traitement adjuvant médicamenteux, KEYTRUDA à base de pembrolizumab, qui a eu un SMR important et une ASMR de niveau IV en décembre 2022, dans une indication superposable à celle d'OPDIVO, avec en plus le stade III. KEYTRUDA est à ce jour disponible dans le cadre d'un accès précoce post-AMM, depuis le 23 février 2023.

L'évaluation de OPDIVO repose sur une étude de phase III, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle comparative versus placebo, réalisée chez 790 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, atteints d'un mélanome de stade IIB ou IIC, complètement réséqués. Il est à noter qu'aucun patient âgé de moins de 19 ans n'a été inclus dans l'étude.

Le critère d'évaluation principale a été la survie sans récurrence et lors de l'analyse intermédiaire, avec un suivi médian de 15 à 16 mois, la supériorité de nivolumab a été établie versus placebo. La médiane de survie sans récurrence n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale sur ce critère.

Sur le critère de jugement secondaire, avec un contrôle du risque alpha au niveau de la survie globale, lors de l'analyse intermédiaire, le nombre d'événements nécessaires pour effectuer cette analyse n'a pas été atteint, les données étaient trop immatures.

Au niveau qualité de vie, dans l'étude, il y a eu trois questionnaires, mais étant donné du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Au niveau de tolérance, la proportion des patients ayant présenté au moins un événement indésirable était de 96 % dans le groupe nivolumab et de 87 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un événement indésirable de grade 3 à 4 a été de 21 % dans le groupe nivolumab, et 12 % dans le groupe placebo. Enfin, 13 patients du groupe nivolumab et 8 patients du groupe placebo sont décédés au cours de cette étude, et parmi ces décès, seulement un décès a été considéré comme lié au traitement. Il s'agissait d'un patient dans le groupe nivolumab à la suite d'un événement indésirable. C'était une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale aiguë.

Au total, la supériorité de OPDIVO par rapport au placebo a été démontrée sur la survie sans récurrence, mais la portée de ces résultats peut être discutée par les points suivants : l'absence de comparateurs autres que le placebo, bien que ce choix de comparateurs puisse être justifié par le développement concomitant de KEYTRUDA ; l'absence de résultats disponibles sur la survie globale à la date de cette évaluation, l'absence de données cliniques chez les patients pédiatriques ; et l'absence de résultats sur la qualité de vie, du fait de son caractère exploratoire.

Je vais maintenant laisser la parole au Docteur Bernard Guillot qui a expertisé ce dossier. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On a changé, Bernard, les ordres de présentation. L'association est présentée d'abord. C'est Fatiha qui présente.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association Vaincre le mélanome et autres cancers de la peau qui est une association non agréée et qui recense une quarantaine d'adhérents.

En ce qui concerne l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, ils évoquent la non-considération de ce cancer de la part de leur entourage, des proches, des collègues de travail. Ils s'entendent dire que c'est un petit cancer puisque c'est un cancer de la peau. Dans la mesure où les patients ne perdent pas leurs cheveux, l'entourage estime que ce n'est pas un cancer grave, c'est quelque chose qui les impacte énormément au niveau psychologique. Cela a également une répercussion sur la vie quotidienne et la vie professionnelle également.

Concernant les traitements, ils citent en traitement disponible le KEYTRUDA. Mais malgré tout, ils indiquent que l'inconvénient, c'est que c'est un traitement qui peut être efficace au début, mais ils observent l'atteinte d'un plateau au bout d'un certain temps.

En ce qui concerne les attentes concernant le traitement évalué, ils souhaitent un important arsenal thérapeutique pour la prise en charge de la maladie.

Ils notent également une amélioration en ce qui concerne l'accompagnement des soignants qui les contactent régulièrement avant traitement, puis une semaine après, qui mettent à disposition des livrets, des brochures afin de pouvoir communiquer en ce qui concerne la maladie, avec deux voies de contrôle : des surveillances au niveau de la peau, thyroïde, des

problèmes de colite également, des surveillances en fonction des difficultés telles que des maladies hépatiques, myocardites et d'atteintes neurologiques.

Ils indiquent que toutes les personnes participant au parcours de soins du patient sont attentives à sa prise en charge. C'est une contribution qui est longue, mais ce qui m'embête un peu dans cette contribution, c'est qu'elle exprime le point de vue d'une personne. Je l'ai un peu résumée, sachant qu'il y a énormément de redites.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Fatiha. Bernard, à toi, on t'écoute.

M. Le Dr GUILLOT.- Le mélanome que vous connaissez bien maintenant. C'est vrai que grâce aux bi-immunothérapies ou aux bithérapies ciblées, on a complètement changé son pronostic en stade IV. Néanmoins, il y a encore un certain nombre de patients qui décèdent. Le but de la recherche clinique actuellement est d'essayer de faire des traitements néoadjuvants ou des traitements adjuvants. On est aujourd'hui à nouveau sur un dossier de traitement adjuvant, comme on l'a vu dans KEYTRUDA.

C'est un accès précoce, pré-AMM, qui est demandé par OPDIVO, sur la base d'une étude que je développerai par la suite.

Actuellement, dans un mélanome de stade IIB ou de stade IIC, il y a un risque de rechute qui est, très globalement, de l'ordre de 50 %. Mais évidemment, les autres, 50 % de patients ne vont pas décéder. C'est important d'avoir un traitement qui soit certes efficace, mais aussi qui ait une meilleure tolérance possible, puisqu'on n'a pas des critères qui permettent de dire quels sont les patients qui ont besoin de ce traitement et ceux qui n'en ont pas besoin.

Aujourd'hui n'avons pas de traitement pour les stades IIB, IIC, il y avait l'interféron pendant une période, mais qui a été abandonné à cause de ses effets secondaires et de son efficacité qui était extrêmement modeste.

On a depuis très peu le KEYTRUDA, mais le KEYTRUDA a été développé de manière assez concomitante avec OPDIVO. Ce sont de molécules extrêmement proches. Ce sont des anti-PD1 tous les deux.

Le dossier qui est présenté est un dossier qui est intéressant dans son étude pivot, puisqu'on a une sélection de malades qui est assez représentative de la population. Sauf pour la population des moins de 19 ans, puisque nous n'avons aucun patient de moins de 19 ans qui est inclus dans l'étude, alors que la demande de remboursement est pour les 12 ans et plus. C'est un premier problème.

Ensuite, l'étude elle-même est faite contre placebo. Comme l'a dit le chef de projet, c'est tout à fait acceptable parce qu'il n'y avait pas la possibilité, avec le développement concomitant, de le faire versus KEYTRUDA. Le faire versus interféron a été refusée absolument par tous les praticiens, parce que cela fait longtemps qu'on ne fait plus d'interféron. C'était tout à fait logique de faire versus placebo.

L'objectif principal, on est en adjuvant, c'est de s'assurer que les patients ne vont pas rechuter dans cette situation où ils sont bien sûr *disease free*. L'essentiel est de les laisser *disease free*.

Cet objectif principal de survie sans rechute est un objectif tout à fait pertinent dans cette situation. Bien sûr, la survie globale est intéressante, mais la survie globale va être très modifiée par ce que l'on va donner après la rechute. Cela vient perturber le rôle spécifique du traitement adjuvant.

Là, quand on regarde les résultats sur cet objectif principal, on a une diminution de presque 60 %, 58 % du risque de rechute, ce qui est assez considérable, je pense, pour cette molécule.

Ce dossier tout de même présente, pour ma part, trois problèmes.

Le premier problème, c'est l'absence d'enfants ou d'adolescents dans l'étude. Contrairement au dossier KEYTRUDA, le laboratoire ne nous a pas donné d'étude de pharmacologie équivalence chez les 12-18 ans versus les adultes. Cela manque vraiment. Il a simplement donné, et encore parce que l'ANSM l'a demandé expressément, une étude, toutes tumeurs confondues, dans des stades IV et dans lesquels il y a des enfants de plus de 12 ans, et dans lesquels il y a deux mélanomes. Mais on ne peut rien en tirer en termes de tolérance ni en termes d'efficacité, et pas grand-chose en termes de pharmacovigilance, parce que l'étude n'a pas été faite pour ça. Je suis donc assez gêné pour la partie 12-18 ans.

La deuxième faiblesse, c'est le fait que l'on ait un décès dans un traitement adjuvant. C'est un décès sur un nombre de malades qui est certes conséquent, mais pas tant que ça. Mais comme on est appelé à traiter beaucoup de patients, il ne faudrait pas que ces décès se reproduisent. Très clairement, la description des causes du décès montre que ce patient a fait une maladie immune, une vascularité extrêmement sévère qui a commencé par cutanée, puis avec une insuffisance rénale, puis une insuffisance cardiaque. Il en est décédé. C'est un patient de 68 ans. C'est tout de même un problème au niveau de la tolérance. On sait que ces effets secondaires immuno-médiés peuvent survenir avec ce type de molécules. C'est toujours embêtant dans un traitement adjuvant d'avoir des décès, parce qu'aussi bien ce patient n'aura peut-être jamais rechuté. Encore une fois, même s'ils n'avaient pas eu de traitement, puisque tous les stades IIB et IIC, bien sûr, ne rechutent pas.

Le troisième problème est plus mineur, mais on n'a pas trop d'explications, C'est quand on regarde un peu en sous-groupe. Je sais bien que la commission ne s'intéresse pas aux sous-groupes, tant que ce n'est pas un niveau démonstratif, mais très curieusement, les femmes répondent beaucoup moins bien que les hommes, et c'est à la limite du significatif chez les femmes, alors que ça l'est très nettement chez les hommes. Dans la population globale, c'est positif. C'est plus une question que pose cet essai pour cette asymétrie d'efficacité entre les sexes. On n'a pas d'explications. Le laboratoire a été interrogé sur le sujet, mais il n'en a pas donné non plus, en disant que globalement, comme c'était efficace, c'était efficace point à la ligne.

Au total, c'est sûr qu'après 18 ans, on a la démonstration claire, nette et précise que ce traitement fait très bien, il diminue de plus de 50 % le risque de faire une rechute de ce mélanome. C'est l'objectif que l'on avait, et cet objectif est atteint. Il faut que les patients puissent disposer, soit en accès précoce, soit bien sûr un peu plus tard, en remboursement de ce médicament. C'est indispensable.

Il y a un point d'interrogation pour lequel je ne me prononcerai pas, c'est à la commission de discuter et de le faire, c'est la très grande faiblesse du dossier sur le côté pédiatrique. Je rappelle que pour KEYTRUDA, qui est un dossier absolument parallèle, le laboratoire avait fourni, l'ANSM n'avait même pas eu besoin de le demander, c'était dans le dossier, une étude de pharmaco équivalence, de pharmacologie qui permettait d'être rassuré sur le fait que les doses données aux enfants ne surexposaient pas ou ne sous-exposaient pas les enfants au produit. Là, on n'a pas cette information.

Dernier petit bémol, c'est effectivement le décès qui a été observé.

C'est un produit à retenir chez les adultes sans état d'âme. C'est à vous de le discuter pour les enfants. Je suis à votre disposition pour répondre à des questions que vous pourriez avoir sur ce dossier.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Bernard. Sylvie Chevret a levé la main.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, j'avais une question sur la survie sans récurrence. C'est un critère composite, et j'ai vu que cela incluait les récurrences locales, les récurrences régionales, les récurrences à distance, les nouveaux mélanomes primitifs ou le décès du patient. Mais je n'ai pas vu, dans le détail des événements qui sont présentés, la répartition de ces différentes composantes. Je voulais le savoir, comme il y a tout de même une allure en marches d'escalier, à des temps qui ont l'air de représenter des visites, j'imagine, ou des évaluations peut-être d'imagerie, je voulais comprendre le détail des événements qui ont été observés sur le critère principal.

M. Le Dr GUILLOT.- Je vais peut-être laisser la parole à la cheffe de projet qui a peut-être ça de manière un peu plus précise que je ne l'ai moi, d'autant plus que je suis en déplacement, je n'ai pas tous mes documents avec moi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce sont les censures, mais sur les événements, a-t-on le détail de toutes ces composantes du critère composite ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais regarder ça. Il me semble qu'il y a eu 138 événements au total, 66 dans le groupe.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est 135 : 66 versus 69. En sachant que ce n'est pas du tout sur le même nombre de malades, puisqu'il y a deux fois plus de malades dans le bras nivolumab, mais on n'a pas le détail. Est-ce des récurrences locales, régionales, des métastases ? Est-ce un nouveau mélanome ? Y a-t-il des décès sans récurrence ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je n'ai pas vu le détail, par contre, quand j'avais regardé les traitements subséquents, il y avait quasiment deux fois plus de patients dans le groupe placebo pour lequel, dans les traitements subséquents, il y avait une chirurgie avec une intention curative. Probablement qu'il y a tout de même plus d'événements de récurrence locale dans le groupe placebo. C'était aussi un peu la question que j'avais de savoir si vraiment on pouvait donner le même poids à tous les événements, que ce soit des événements de récurrence métastatique où c'est une maladie qu'on va considérer comme incurable, ou des événements

de récurrence locale qui ne sont tout de même pas forcément exactement la même influence pronostic,

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout si c'est un pronostic aussi catastrophique, on a envie d'avoir des résultats en survie et là, on a l'impression que là encore le suivi est insuffisant pour se prononcer.

M. Le Dr GUILLOT.- Oui, c'est vrai dans l'absolu. Après, dans cette maladie, comme dans la plupart des cancers, plus on monte dans le *staging* de la maladie, et plus le risque de nouvelles récurrences ou de décès augmente. Préserver déjà ces patients qui n'ont pas...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est juste pour dire que je trouve que sur un plan informatif, il faudrait qu'on ait l'habitude, dans ces dossiers, avec des critères composites, de bien quantifier dans les rapports que l'on donne, la part de l'effet du traitement sur chaque composante. Parce que pour l'interprétation des résultats et ce que vous allez dire aux malades et le choix de ce critère, c'est important tout de même. Même cliniquement.

M. Le Dr GUILLOT.- Je suis d'accord. La cheffe de projet vous a affiché les chiffres.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est ce que j'ai trouvé dans le CSR. Si ça répond à votre question, Sylvie, en termes de récurrence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En fait, ce qui est le plus fréquent, ce sont les récurrences à distance. C'est ça ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, C'est ça.

M. Le Dr GUILLOT.- C'est effectivement ce que l'on cherche à éviter au maximum. Sur le fond, tu as raison.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour les décès, on ne voit pas bien. C'est 10 et 3 décès ? Il y a 10 décès dans le bras nivolumab sans rechute ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a eu 13 décès dans le bras nivolumab, et 8 dans le bras de placebo.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais là, ce sont les décès sans progression. Manifestement, le 10 que l'on voit, c'est bien sur la ligne décès ? Je vais vérifier.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est ça.

M. Le Dr GUILLOT.- Il n'y en a qu'un seul qui est lié au traitement.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils sont marqués tout de même. Ils sont décédés de leur maladie.

M. Le Dr GUILLOT.- Oui, ou de causes intercurrentes, ils peuvent décéder d'un infarctus du myocarde, ou de je ne sais quoi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les adolescents meurent d'infarctus du myocarde du fait de leur mélanome ?

M. Le Dr GUILLOT.- Non, mais dans les décédés, il n'y en a qu'un seul qui est lié au traitement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si ce n'est pas lié à la progression, c'est lié à quoi ?

M. Le Dr GUILLOT.- Dans 3 cas, il y a l'évolution du mélanome dans le groupe traité et 4 cas dans le groupe placebo. C'est ce que j'avais noté.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans la PFS qu'on vient de nous montrer, il y a 10 décès, manifestement dans le bras nivolumab qui sont survenus chez des enfants qui n'ont pas de date de progression.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce ne sont pas des enfants.

M. Le Dr GUILLOT.- Ce ne sont pas des enfants, ce sont des patients.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, excuse-moi, la journée fut longue.

M. Le Dr GUILLOT.- Non, mais on s'est bien compris. Non, mais il y a 3 décès liés au mélanome sous le nivolumab, et 4 décès liés au mélanome dans le groupe placebo, en sachant qu'il y a deux fois plus de patients qui sont sous nivolumab que de patients qui sont sous placebo.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Les 10 décès, c'est le décès qui est le premier événement avant la récurrence, donc ce sont des patients qui sont décédés avant progression.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ou c'est un problème de données, ou de définition de la progression. Parce que cela arrive que le malade ne respecte pas les critères. Ce sont des critères radiologiques, la progression aussi ? Comment explique-t-on l'allure en marches d'escalier de ces courbes de PFS ? La progression, c'est juste...

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y avait des visites programmées, je pense.

M. Le Dr GUILLOT.- Oui, ce sont les suivis trimestriels puis semestriels. Ça donne effectivement cette allure en marches d'escalier. Le problème de la survie globale, c'est qu'on va l'avoir dans un temps très long. Comme je vous l'ai dit, en histoire naturelle de la maladie, il n'y a que la moitié des patients qui ont un risque de rechute, pas de décès. Ils ne vont pas décéder tout de suite de cette rechute. Ils décéderont après des traitements divers et variés, dont l'interaction va être importante. Il sera difficile de savoir dans la survie quel sera le rôle du traitement qui aura été donné à titre curatif. On sait aujourd'hui que l'on a dans le mélanome des traitements curatifs, soit l'immunothérapie, soit des thérapies ciblées. On aura du mal à faire la part des choses. C'est toujours le problème en traitement adjuvant. Franchement, je trouve qu'en traitement adjuvant, la survie sans rechute est tout à fait acceptable en approche du bénéfice du produit.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Bernard, bonjour. Tu as déploré à plusieurs reprises qu'il n'y avait pas d'enfant dans cette étude. Le mélanome est-il fréquent chez les enfants ?

M. Le Dr GUILLOT.- Non, ce n'est pas fréquent chez l'enfant, mais malheureusement, il y en a et il faut bien les traiter. Ce qui me choque dans ce dossier, c'est que le concurrent d'OPDIVO a fait l'effort de faire une analyse de pharmacodynamie, de pharmacocinétique, etc., chez les enfants, pour nous rassurer sur le fait qu'il n'y aurait pas de sur ou de sous-dosages à cet âge, ce que nous n'avons pas obtenu dans le dossier d'OPDIVO.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- On ne peut pas conclure pour l'enfant alors.

M. Le Dr GUILLOT.- Je suis gêné pour conclure chez l'enfant. L'EMA et l'ANSM ont donné le bénéfice risque favorable global pour toutes les populations. C'est à vous de voir comment vous voulez trancher cela. Il y a très peu d'enfants qui sont traités, c'est une maladie effectivement rare chez les 12-18 ans. Mais à 17 ou 18 ans, on en voit, dans les centres de référence.

C'est plutôt que le dossier aurait pu être meilleur. Il aurait pu être meilleur d'emblée. Les réponses apportées à l'ANSM, pour ma part, je les trouve un peu légères en disant on a une étude qui a mélangé toutes les tumeurs. On a deux patients mélanomes qui étaient traités en stade IV, ils sont tous les deux décédés, mais le produit était bien toléré. D'accord, mais c'est un peu léger. C'est une étude qui est très *light*, qui ne répond pas à nos préoccupations.

On aurait eu une belle étude de pharmacocinétique. Vous avez vu que les doses ne sont pas les mêmes, puisqu'au-dessus d'un certain poids, c'est dosé par kilo, alors que chez l'adulte, ce sont des doses standards pour tout le monde. On n'est pas à l'abri d'avoir des sous, ou des surdosages.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Etienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Michel, j'avais juste une dernière question. La durée du traitement, c'est combien de temps ?

M. Le Dr GUILLOT.- Un an.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On s'attend à ce que la plupart des rechutes arrivent après avoir arrêté ? Ce sont des patients pour lesquels s'il y a une rechute à distance, il y aura une reprise des inhibiteurs de *checkpoint*.

M. Le Dr GUILLOT.- Oui, cela dépend s'ils sont bien BRAF mutés, je pense que s'ils rechutent après un traitement adjuvant on leur donnera des anti-BRAF, anti-MEC, s'ils ne sont pas BRAF mutés, on fera une bi-immunothérapie.

De manière assez empirique, ce que l'on retient aujourd'hui dans les essais, c'est que s'ils rechutent pendant le traitement, ou s'ils rechutent dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement, on considère que ce n'est pas légitime. Remettre le même produit. S'il rechute,

par contre, plus de six mois après l'arrêt du traitement, on pense que *rechallenge* est raisonnable. Par contre, je ne peux pas te fournir de données sur l'efficacité en *rechallenge* six mois après la rechute d'un patient qui a fini son traitement adjuvant. Je ne sais pas si les données existent, en tout cas, je ne les ai pas.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci Bernard. Bonne journée.

M. Le Dr GUILLOT.- Avec plaisir. Bon courage.

(Bernard Guillot quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pouvez-vous remettre la diapositive ? Je crois que l'un des problèmes essentiels, et le problème essentiel, c'est tout de même l'absence de traitement approprié. Parce que KEYTRUDA actuellement, c'est un traitement approprié qui est disponible et qui a une AP post-AMM, alors que là, on se trouve dans une situation pré-AMM.

Indépendamment de tout ce que nous avons discuté par ailleurs, cela paraît tout de même un peu difficile si on veut s'en tenir à nos critères, ou tels qu'ils sont aujourd'hui, même si on ne les a pas faits évoluer, de dire qu'il n'y a pas de traitement approprié. Etienne, je ne sais pas si tu veux intervenir.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Surtout qu'il y avait y avait un meilleur niveau de preuve dans la population pédiatrique au KEYTRUDA, il y avait des enfants qui étaient inclus.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ils ont l'accès précoce depuis combien de temps ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Depuis février 2023.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils ont l'AMM.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, depuis juin 2022, l'AMM de KEYTRUDA, et ils ont aussi été évalués en droit commun.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc là, il n'y a pas d'AMM, il y a l'évaluation en droit commun. On lui a mis quoi ? Un SMR important.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Important et IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il est difficile de dire qu'il n'y a pas de traitement approprié. Le bureau considérerait que c'était rédhitoire pour l'accès précoce, qui est une demande d'accès précoce pré-AMM.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Nous avons eu exactement la même situation dans le cancer de la prostate, et nous avons refusé l'accès précoce pré-AMM pour cet argument.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Exactement.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Michel, tu nous rappelles la définition de développement concomitant. Je sais que c'est la durée, mais c'est combien ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le développement concomitant n'apparaît pas dans l'accès précoce. Il apparaît dans le droit commun, mais il n'est pas dans l'accès précoce. Nous en avons discuté fréquemment, mais jamais il n'a été..., à ma connaissance, je ne sais pas si je me trompe.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Dans l'état actuel de la doctrine accès précoce, en effet, cette notion de développement concomitant n'intervient pas.

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

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Même si l'on a eu de temps en temps envie d'essayer de le faire apparaître. Je vous propose de voter oui ou non. Si c'est non, on votera critère par critère.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Tu ne veux pas qu'on fasse direct tous les critères ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On peut faire direct tous les critères ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On va les faire comme d'habitude dans l'ordre qui vous est projeté à l'écran.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Pour le vous étiez 16 votants. Pour le premier critère, vous avez voté 16 oui. Pour le deuxième critère, 16 non. Pour le troisième critère, 14 oui et 2 non. Pour le quatrième critère, 16, non.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On a englobé les deux populations, adolescents et adultes, on n'a pas fait de *distinguo*.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pas la peine.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, ce n'est pas le cas. A-t-on fini Sophie ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Oui, on a fini.