HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 2023

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/YERVOY - Examen — Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à OPDIVO/YERVOY en faisant entrer Bernard Guillot.

(Monsieur le Professeur Bernard Guillot rejoint la séance.)

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Bernard Guillot en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons voir OPDIVO/YERVOY, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous écouterons deux contributions d'associations, Mélanome France et Vaincre le mélanome, puis ton rapport, Bernard, puis Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous réévaluez l'association OPDIVO/YERVOY en solution pour perfusion à base de nivolumab et d'ipilimumab dans l'indication du traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé, non résécable ou métastatique.

En 2018, la commission a octroyé à cette association un SMR important et une ASMR de niveau V uniquement en première ligne chez les patients ECOG 0 ou 1 dont la tumeur est BRAF non mutée, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.

Dans les autres cas, la CT avait octroyé un SMR insuffisant. Aujourd'hui, le laboratoire revendique un alignement chez les patients BRAF mutés, à savoir un SMR important et une ASMR de niveau V en première ligne chez les patients ECOG 0 ou 1 dont la tumeur est BRAF mutée, ne présentant pas de métastases cérébrales actives, et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.

L'examen initial de l'association OPDIVO/YERVOY avait principalement reposé sur une étude de phase 3 qui s'appelle CheckMate 067, une étude comparative de nivolumab versus ipilimumab et l'association nivolumab-ipilimumab versus ipilimumab qui avait été conduite chez 945 patients adultes ayant un mélanome non résécable ou métastatique avec ou sans mutation BRAF.

Les résultats sur la survie sans progression, qui était le co-critère de jugement principal, avaient démontré un gain de 8,6 mois de l'association versus ipilimumab et la commission avait souligné que la pertinence clinique de ce gain versus ipilimumab était à nuancer dans la mesure où la comparaison d'intérêt au regard de la stratégie thérapeutique serait celle versus nivolumab en monothérapie. Les données de survie globale, qui était l'autre co-critère de jugement principal, n'étaient pas finales à cette date de l'analyse.

La restriction de cette indication avait principalement reposé sur la prise en charge du mélanome avancé à l'époque, qui était orientée dès le diagnostic vers une sélection de patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation de la tumeur.

Le Docteur Bernard Guillot reviendra sur ce point.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette demande de réévaluation sont donc les nouvelles données à long terme de l'étude pivot CheckMate 067, avec un suivi de 7,5 ans, qui a été conduite chez des patients avec ou sans mutation. Ils ont également fourni deux études académiques multicentriques randomisées en ouvert chez des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique de stade III ou IV et présentant une mutation BRAF. On a donc l'étude de séquence DREAMseq qui est une phase 3 conduite aux États-Unis, comparative, qui a comparé l'association nivolumab-ipilimumab vers l'association dabrafenib-trametinib. Il y avait un ajustement du risque alpha sur le critère de jugement principal.

Il y a également une autre étude académique, l'étude SECOMBIT, une étude européenne de phase 2 dans laquelle le protocole ne prévoyait pas de comparaison statistique formelle. Le laboratoire a également déposé trois comparaisons indirectes issues d'une recherche bibliographique et le professeur Sylvie Chevret vous présentera les résultats et les limites de ces études.

Je vais maintenant laisser la parole aux associations de patients puis aux experts, Bernard Guillot et Sylvie Chevret. Merci.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Il y a bien deux associations. Ce sont deux associations non agréées. La première a une soixantaine d'adhérents, c'est Vaincre le mélanome et les autres cancers de la peau. La deuxième, Mélanome France, est non agréée également, elle a 1 200 adhérents.

Pour synthétiser la première, parce qu'il y a beaucoup de verbatim, elle met en avant principalement la situation de la France qui n'aurait pas la même lecture des résultats des essais cliniques, avec des patients qui se sentent abandonnés. Certains disent vouloir partir dans les pays où le traitement est pris en charge. Ils ressentent une perte de chance importante. Les accompagnants sont désespérés (incompréhension, inégalité des zones de prise en charge). Certains patients ont proposé de le payer de leur poche.

Viennent par la suite deux témoignages de patients, visiblement de très bons répondants d'un centre de lutte contre le cancer, le centre Léon Bérard. Ce qui ressort, c'est surtout une incompréhension de nonaccès de l'association, y compris pour les BRAF mutés.

Je vais lire la synthèse de la deuxième contribution, Mélanome France, parce qu'elle apporte des éléments complémentaires que vous pouvez éventuellement trouver intéressants. Elle écrit qu'en tant qu'association, elle pense que la disponibilité de l'association ipilimumab-nivolumab, quel que soit le statut BRAF, y compris pour les patients atteints de métastases cérébrales non symptomatiques, est préférable et alignerait l'accès sur tous les autres pays avancés. Elle considère que la France s'est écartée des décisions HTA des pays voisins avec la radiation de l'ipilimumab en 2014.

La stratégie du partenaire industriel BMS, qui fabrique les deux éléments de la combinaison ipilimumab-nivolumab, n'a pas toujours été utile, avec une faible puissance de l'effet pivot (régime de dose qui conduit à un surtraitement, stratégie de se concentrer sur le stade

précoce avant de gérer les problèmes métastatiques, tentative de demander l'approbation pour relatlimab-nivolumab sans la preuve de supériorité sur ipilimumab-nivolumab, manque d'analyse de routine pour comprendre les personnes à risque plus élevé, etc.).

Cela aurait conduit à une incertitude, et un meilleur partage des risques aurait été utile et aurait permis aux patients BRAF positifs d'accéder à cette combinaison plus tôt. Elle revient sur l'inégalité entre les grandes villes et les régions en France, puisqu'on voit bien que de nombreux patients BRAF+ ont quand même réussi à accéder à l'association grâce à la connaissance des centres où ils sont traités, ce qui est profondément injuste pour ceux qui se trouvent dans des centres moins habitués.

Ils soulignent aussi que concernant l'absence d'accès à ipilimumab-nivolumab pour les patients BRAF+ en France, il y a un impact sur la recherche en cours concernant notamment les stratégies néoadjuvantes qui pourraient réduire le coût global du traitement et réduire l'impact des interventions chirurgicales inutiles. Elle rajoute que ce positionnement est déjà remboursé en Australie.

Ils se sont battus pour qu'ipilimumab-nivolumab soit disponible pour la communautés rare (uvéale, muqueux, acrale et pédiatrique). Ils regrettent la fin de l'ATU et les négociations sur le partage des risques.

« Malheureusement, en raison de la radiation précoce de l'ipilimumab, nous n'avons jamais eu d'ATU digne de ce nom pour l'association ipilimumab-nivolumab, nous savons que nous avons perdu de nombreux collègues à cause de cela et nous sommes dévastés par leur opportunité réduite de rester vivants et capables dans les bras de leurs familles. »

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Bernard ?

M. le Pr GUILLOT.- Avant de commencer, Jean-Pierre, tu sais combien je respecte les associations de patients et leur parole, mais je trouve assez scandaleux ce qui est exprimé par les associations de patients, parce que lorsqu'on avait pris la décision en 2018, on n'avait aucune preuve que cette association était au moins aussi efficace chez les anti-BRAF. C'était vraiment protéger les patients que de les faire passer par l'association anti-BRAF/anti-MEK qui est extrêmement efficace en termes de taux de réponse.

Le discours que tu rapportes, qui bien sûr n'est pas ton discours à toi, est exactement le discours qu'on entendait des laboratoires après l'avis de la commission de la transparence. Je tiens à le dire ici de manière assez ferme parce que je trouve cela assez scandaleux, et aucun patient en France n'a pas pu avoir accès à l'association ipilimumab-nivolumab s'il en avait besoin. J'espère avoir été clair sur le sujet.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important.

M. le Pr GUILLOT.- Lorsqu'on l'avait vu en 2018, nous avions une étude qui permettait de dire qu'ipilimumab-nivolumab faisait mieux qu'ipilimumab, mais je vous rappelle qu'ipilimumab était le premier mais ce n'est pas une grande gloire d'efficacité. On n'avait pas de comparaison versus nivolumab, ce qui était un peu gênant. Nous n'avions pas d'analyse selon le statut

BRAF, sauf en sous-groupe, qui ne montrait pas grand-chose mais qui ne permettait pas de conclure. C'était la première exclusion, les BRAF.

Une grosse avancée du dossier aujourd'hui, c'est qu'on a une réponse — Sylvie va nous dire qu'elle n'est pas extrêmement rigoureuse, etc., mais on a une réponse pour les anti-BRAF aujourd'hui.

Le deuxième point, c'était le problème des métastases cérébrales. Malheureusement, dans les essais, les métastases cérébrales étaient exclues. Ce n'est pas du fait de la commission, de la transparence, ce n'est pas du fait de la HAS, ce n'est pas du fait du ministère, c'est du fait des laboratoires et des experts d'opinion. Dont acte. À partir du moment où c'est exclu, je ne vois pas comment la commission pouvait valider l'indication dans les métastases cérébrales.

Maintenant, ce problème va se résoudre assez vite pour la raison suivante. Aujourd'hui, la prise en charge des métastases cérébrales dans le mélanome polymétastatique fait appel à une prise en charge multimodale. C'est-à-dire qu'on va traiter la ou les métastases cérébrales par chirurgie, par radiochirurgie, par Gamma Knife, etc., et on va régler le problème spécifique cérébral qui fait que de toute façon, ce problème de ne pas mettre une métastase cérébrale active va tomber de facto, sauf les gens qui seraient vraiment complètement contre-indiqués à toute prise en charge spécifique. Les deux vont se faire bien entendu en général en parallèle, donc franchement, sur la pratique clinique courante, cela ne pose pas de problème particulier.

Le troisième point, c'était les ECOG. De toute façon, on sait en clinique que plus l'ECOG est favorable, plus l'efficacité est forte et c'est particulièrement vrai pour ce qui est des immunothérapies d'une manière générale. Il est bien évident que si l'ECOG est à 3 parce que le patient a une métastase rachidienne osseuse et extrêmement douloureuse qu'il est obligé de rester au lit, etc., on va le traiter. On ne va pas refuser le traitement.

Le dernier point, c'était la recommandation d'avoir une réanimation. Je rappelle que la bi-immunothérapie est pourvue de beaucoup de problèmes de tolérance immunomédiés et qu'on peut avoir — je l'ai vécu moi-même — une insuffisance surrénale suraiguë chez une patiente jeune, et nous étions bien contents, dans le service d'oncologie-dermatologie, d'avoir à côté de chez nous la réanimation médicale qui a pris en charge la malade. Je pense que sinon, si elle avait été dans un établissement sans environnement médical adéquat, cette patiente serait sans doute décédée de son insuffisance surrénale.

Je crois que prendre des précautions pour que les patients qui vont faire des accidents aigus immunomédiés à cette double association me paraît tout de même raisonnable. C'est de la précaution, je pense que c'est pour éviter que cela se passe n'importe où et n'importe comment, sans surveillance.

Je reviens maintenant au fond du dossier. Le mélanome, vous connaissez, on peut passer à la diapositive suivante parce que cela fait vingt fois que nous en parlons dans cette commission. Quelle est la recommandation actuelle ? Aujourd'hui, si BRAF est sauvage, il n'y a pas de problème, c'est la monoimmunothérapie ou la double immunothérapie et le choix entre les deux se fera en discussion avec le patient en fonction des effets secondaires et en fonction du profil du patient, son âge, son état général, etc.

Si c'est BRAF muté, il y a deux options. C'est soit anti-BRAF/anti-MEK, soit l'immunothérapie. C'est ce qui est proposé dans les recommandations et je pense que le dossier que nous avons aujourd'hui va nous permettre de confirmer cela. La question est de savoir quelle est la chronologie optimale. Vaut-il mieux commencer par anti-BRAF/anti-MEK puis faire l'immunothérapie ou vaut-il mieux commencer par l'immunothérapie et faire anti-BRAF/anti-MEK?

Y a-t-il des comparateurs cliniquement pertinents ? Pour l'association ipilimumab-nivolumab c'est évidemment les trois doublets d'anti-BRAF/anti-MEK qui sont actuellement commercialisés et pris en charge.

Concernant la couverture du besoin médical, c'est partiellement couvert mais vous savez que c'est une maladie pour laquelle on a des apparitions de résistance, des problèmes de tolérance, donc c'est bien d'avoir un panel de drogues qui puissent compléter l'arsenal thérapeutique.

Dans les études, je ne vais pas parler de CheckMate parce que c'est une étude qui avait été réalisée en 2018. On a eu les résultats à plus long terme mais qui ne montrent rien de plus. Les deux études intéressantes sont DREAMseq et SECOMBIT, qui sont des études qui ont des imperfections sur lesquelles Sylvie reviendra mais qui nous donnent quand même un certain nombre d'informations.

Le choix du comparateur était tout à fait adapté compte tenu de la question posée. Ce sont des essais assez élégants de stratégie. On n'a pas si souvent des essais de stratégie à notre disposition, et on regarde si en commençant par l'immunothérapie puis, devant la rechute, en complétant par l'anti-BRAF ou, inversement, en commençant par l'anti-BRAF puis en faisant l'immunothérapie derrière chez des patients BRAF mutés, on avait quelque chose qui était mieux, une stratégie qui était mieux que l'autre.

Le critère de jugement principal, c'est la survie globale. Je ne sais pas si on peut faire mieux. Concernant la quantité d'effet observée, dans DREAMseq, si on fait l'immunothérapie avant la thérapie ciblée, on a une survie globale à 2 ans de 72 % versus 52 % si on fait le schéma inverse. Ce n'est pas significatif. On n'a pas du tout l'impression d'être délétère si on commence par la thérapie ciblée avant l'immunothérapie. Dans SECOMBIT, le problème est que c'est un essai académique et qu'il n'y a pas eu d'analyse statistique formalisée, comme cela a été dit. La non plus il ne montre pas de différence entre les groupes - en approximation - mais là encore, on n'a pas l'impression d'être délétère.

Sur les données issues de la littérature, c'est franchement peu interprétable, mais je pense que Sylvie nous détaillera cela. Ce sont des comparaisons indirectes, c'est lié à une méta-analyse mais qui a beaucoup de biais. La méta-analyse montre que commencer par la bi-immunothérapie serait supérieur à la bithérapie ciblée, mais c'est une méta-analyse qui ne me paraît pas extrêmement performante.

La tolérance, c'est le point faible du dossier. C'est-à-dire que c'est un traitement qui expose à des effets secondaires sévères. Je rappelle que dans CheckMate, il y a eu 2 décès sous le bras immunothérapie, soit 0,6 % des malades, et dans DREAMseq, 1,2 % des malades qui sont décédés, ceci lié au traitement. Ce sont des patients qui sont en stade IV donc avec un

pronostic qui est sombre, mais ce sont des décès iatrogènes donc on ne peut pas dire que ce soit des traitements anodins.

Concernant l'impact sur la morbidimortalité, le dossier monte que la bi-immunothérapie peut ou doit être proposée en première ligne, y compris chez le malade BRAF muté. Je préfère le « peut » que le « doit » pour une raison simple qui est que si vous regardez bien les courbes, vous verrez qu'en tout début de la prise en charge, il y a une toute petite surmortalité dans le bras ipilimumab-nivolumab.

Cette petite surmortalité est liée aux patients très rapidement progresseurs et on a, dans les mélanomes, une dizaine de pour cent de patients qui ont des maladies extrêmement évolutives. Le temps que vous confirmiez une métastase hépatique révélée à l'échographie, vous faites le scanner 8 jours plus tard et vous avez 5 métastases au lieu d'une. C'est extrêmement foudroyant et si ces gens sont BRAF mutés, il faut les traiter par bithérapie ciblée et non pas par bi-immunothérapie pour laquelle la réponse va être plus longue.

Concernant l'impact sur l'organisation des soins, c'est un traitement lourd, il y a un environnement médical adapté à avoir, mais cela ne change rien par rapport à ce que l'on avait auparavant. L'impact sur la qualité de vie, on ne peut malheureusement pas l'évaluer dans ce dossier. Concernant la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, je pense vraiment aujourd'hui que c'est un traitement de première ligne quel que soit le statut BRAF mais que dans la pratique, quand on discute avec les collègues, tous les malades qui sont rapidement progresseurs et qui sont BRAF mutés bénéficient de la bithérapie ciblée en premier.

La population cible, c'est la même chose que précédemment, à laquelle il fait ajouter les patients BRAF mutés, donc cela fait grosso modo 1 600 malades. Concernant les recommandations particulières, je crois qu'il faut laisser la notion d'un environnement médical adapté. Nous ne sommes peut-être pas obligés de remettre une réanimation polyvalente mais au moins un environnement médical adapté pour être un peu plus soft, puisque maintenant on a bien la pratique de cette thérapie, mais encore une fois c'est une thérapie qui peut être mortelle.

Je rappelle qu'en Europe, la bithérapie n'a pas été acceptée en adjuvant à cause des décès iatrogènes, contrairement aux États-Unis qui l'ont acceptée. En Europe, cela n'a pas été accepté à cause des décès iatrogènes qui sont acceptables en stade métastatique mais qui sont inacceptables en stade adjuvant.

J'en ai fini pour ce premier dossier. Je laisse Sylvie faire la critique des études, je pense qu'elles seront nombreuses. Ensuite, je suis disponible pour répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président. - Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais essayer d'aller vite. Le dossier comprenait une actualisation des données de l'étude CheckMate 067 sur des données actualisées. Ce qui m'a frappé, c'est qu'ils nous donnent des comparaisons en prenant comme bras comparateur toujours l'ipilimumab seul alors que je vous rappelle que c'était un essai à trois bras. Ils nous donnent des hazard ratios actualisés versus ipilimumab par sous-groupe, en travaillant d'un

côté sur les BRAF mutés et de l'autre côté sur les BRAF non mutés. Je vous ai reproduit leurs courbes.

Je leur ai demandé un test d'interaction et les différences d'effet que vous voyez entre les courbes de gauche et les courbes de droite, que ce soit sur l'OS ou sur la PFS, ne sont pas statistiquement significatives puisque le test d'interaction sur l'OS est à un degré de signification à 0,25 et en PFS à 0,77. Je voulais quand même rappeler que le choix de ce sous-groupe a été basé surtout sur le mécanisme d'action et pas sur les données cliniques, puisqu'une analyse en sous-groupes, quand le test d'interaction n'est pas significatif, est quand même sujette à caution, je trouve.

En dehors de ces données actualisées, nous disposons de données de deux essais qui, cette fois-ci, concernaient des malades BRAF mutés uniquement. Le Professeur Guillaud a trouvé que c'était des stratégies intéressantes, puisqu'effectivement, vous voyez qu'ils ont appelé cela des essais séquentiels, puisque le premier comparait nivolumab + ipilimumab puis nivolumab en entretien versus dabrafenib + trametinib. Leur critère de jugement était, de manière un peu étonnante je trouve, le taux de survie à 2 ans. Comme on vient de le dire, il y a une petite surmortalité. Je ne sais pas si elle est petite ou grande, puisque de toute façon elle n'est absolument pas évaluée.

Ils ont raisonné sur un taux de survie à 2 ans et on ne sait d'ailleurs pas trop comment il est estimé, puisqu'ils parlent d'un test binomial et vous voyez qu'il y a beaucoup de censures sur ces courbes, donc je ne sais pas si les sujets qui avaient moins de 2 ans de suivi ont été considérés comme vivants. Ils disent qu'ils ont fait une analyse de Landmark à 2 ans, ce qui n'a pas de sens puisqu'une analyse de Landmark à 2 ans reviendrait à dire qu'on ne garde que les sujets vivants à 2 ans. Vraiment, je ne suis pas sûre des estimations qu'ils donnent ni de leurs comparaisons.

Quand je regarde les courbes, j'aurais bien aimé avoir un test de proportionnalité des risques et je trouve que le choix d'un critère de jugement qui privilégie autant la stratégie me pose quand même question.

J'ai oublié de dire que, comme vient de le dire le Professeur Guillaud, on retrouve aussi ce surrisque d'événement sur la PFS parce que vous voyez que tout ne s'explique pas que par des décès.

Enfin, j'ai oublié de le dire, mais la PFS est présentée avec 41 malades en moins. Je n'ai pas compris pourquoi il y avait 41 malades exclus sur l'analyse de la PFS. Ce n'est pas détaillé dans le dossier.

Le troisième essai, toujours sur les BRAF mutés, était un essai dit de phase 2 cette fois-ci, qui avait trois bras. Là encore, l'objectif était sur le critère de survie à 2 ans, mais il n'y avait pas de comparaison formelle. On nous dit que c'était juste quasiment descriptif et que le critère de jugement principal, en revanche, était quand même considéré comme atteint si la médiane était supérieure à 15 mois, ce qui était l'hypothèse nulle de médiane de survie à 15 mois. Bref.

Ils nous disent aussi que la médiane n'est pas atteinte dans les trois bras alors que si vous regardez attentivement la courbe, vous verrez que c'est faux puisqu'il y a au moins un bras

pour lequel on a une médiane atteinte. C'est le bras A. Bref. Je ne suis pas très enthousiaste sur cet essai non plus, vous l'aurez compris.

Enfin, nous disposons cette fois-ci de plein de comparaisons indirectes chez les BRAF mutés justement pour trouver d'autres éléments de résultat de leur association nivolumab + ipilimumab versus d'autres combinaisons. Nous disposons premièrement d'une MAIC qui a été publiée mais qui en fait en produit deux puisqu'il y a une comparaison à la stratégie dabrafenib + trametinib, qui était évaluée sur deux essais que je vous ai reproduits là, COMBI-d et COMBI-v. En fait, les données de ces deux essais ont été combinées et honnêtement, je n'ai pas très bien compris comment.

Dans les MAIC, je vous rappelle que c'est une analyse qui est faite des données individuelles de l'essai dont on dispose sur les données publiées qui sont agrégées, donc sur dabrafenib + trametinib, ils ont poolé des données qui étaient publiées sur des courbes de survie et je ne vois pas comment ils ont fait. Ils ont dû les reproduire puisqu'on reproduit les données individuelles et ils les ont mélangées après. Ce n'est pas clair du tout, d'autant plus que les essais avaient des différences de schéma. Il y en avait notamment un qui était en double aveugle et pas l'autre. C'est une limite qui, je pense, apparaît assez importante. Versus la deuxième, il y a un seul essai, cobimétinib + vémurafenib, qui avait testé cette molécule versus le vémurafenib tout seul.

Comme les comparateurs sont différents, les MAIC sont non ancrées et je vous rappelle que ce sont des comparaisons indirectes qui nécessitent des hypothèses plus fortes et plus contraignantes sur le fait que tous les modificateurs d'effet et les facteurs pronostiques ont été pris en compte, ce qui me semble un peu mis en défaut notamment parce que les métastases cérébrales dont nous venons de parler n'ont pas été prises en compte dans la première.

Je voulais enfin insister aussi sur le fait, pour revenir sur l'effet un peu retardé voire croisé de cette association ipilimumab + nivolumab, que dans toutes les MAIC présentées, tous les auteurs font des analyses statistiques qui mettent en avant le fait que les risques ne sont pas proportionnels et donc qu'on va estimer l'effet avant et après 12 mois, ce qui me semble assez informatif sur le fait qu'on ne nous en ait pas parlé sur l'essai initial, alors que là, la stratégie de modélisation est vraiment dissociée sur les deux périodes.

Dans la deuxième MAIC, qui est en fait la troisième, on en a trois dans une seule publication où on compare nivolumab + ipilimumab. En fait, les deux premières sont présentées comme une analyse actualisée de la MAIC précédente. On retrouve donc les mêmes défauts ou qualités des deux MAIC précédentes. La troisième, c'est versus encorafenib + binimetinib. Là encore, ce qui est mis en avant, c'est un effet dissocié sur les 12 premiers mois avant et après en insistant sur le fait que l'effet n'est que retardé. Cependant, il n'est pas significatif sur la survie. Enfin, là encore, les hypothèses sont les mêmes avec les mêmes limites que l'on retrouve sur toutes les MAIC.

Sur la diapositive suivante, c'est la dernière. C'est une méta-analyse en réseau qui fait apparaître la pléthore de molécules qui sont proposées dans ces populations. J'ai surligné l'essai CheckMate 067 qui nous intéresse et qui était d'ailleurs poolé avec CheckMate 069 sur la première MAIC mais pas sur la deuxième. On voit que dans le réseau, c'est le bras nivolumab

qui va servir à constituer le réseau parce que sinon il n'y aurait pas de comparateur commun et on a besoin de comparateur commun pour pouvoir chaîner tous les éléments du réseau.

Vous voyez qu'il a été assimilé au pembrolizumab sur l'efficacité. Je voulais demander à Bernard ce qu'il pense du fait d'avoir considéré que nivolumab ou pembrolizumab étaient strictement équivalents, puisque le réseau a été basé sur ce postulat de départ.

En revanche, il y a des sources d'hétérogénéité qui sont majeures, me semble-t-il, puisque dans les essais utilisés dans cette méta-analyse, qui je vous le rappelle font l'hypothèse que tout malade dans n'importe quel essai aurait pu être inclus dans n'importe quel autre, il y a des essais qui sont uniquement chez les BRAF mutés et d'autres qui mélangent les deux, donc cela me semble quand même être une hypothèse d'inhomogénéité du réseau très importante.

Je pense que j'ai terminé pour mes commentaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Nous passons aux questions avec Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais trois questions. Quel est le vrai différentiel de l'association versus le nivolumab lui-même ?

Deuxième question, n'y a-t-il pas aussi le pembrolizumab qui peut être utilisé ? Les résultats sont-ils comparables ? Je sais bien qu'il n'y aura pas de comparaison, mais sont-ils du même ordre de grandeur en monothérapie ou y a-t-il eu également des bithérapies ?

Ma troisième question est de savoir si on ne peut pas envisager une association à la fois de l'immunothérapie et des anti-BRAF, un peu comme en cancérologie ou dans d'autres domaines, où l'on fait chimiothérapie et immunothérapie pour gérer les croissances hyper rapides de certains cas.

M. le Pr GUILLOT.- Salut, Serge, et merci pour tes questions tout à fait intéressantes. La première, c'est la plus intéressante, c'est la grosse faiblesse du dossier. Ils ont comparé versus ipilimumab, qui était le comparateur historique, mais on ne sait pas si 2 fait mieux que 1 vis-à-vis du nivolumab.

Il y avait, dans le premier dossier, une petite phrase qui disait que c'était surtout les patients qui étaient PD-L1 négatifs qui en bénéficiaient, ce qui a d'ailleurs un rationnel, mais cela n'a pas été vraiment démontré. C'est la grosse faiblesse de l'association. Bien sûr, cela fait mieux qu'ipilimumab et très nettement mieux qu'ipilimumab, mais plus personne aujourd'hui ne fait de l'ipilimumab tout seul. C'est une aberration et ce serait une perte de chance majeure. Je n'ai pas la réponse à ta question de manière formelle.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On peut peut-être remonter les courbes. Sur la première diapositive, il y a les courbes.

M. le Pr GUILLOT.- Tu les as bien mises sur ta première diapositive. Effectivement, on a des différentiels, mais quand on voit les patients sans mutation BRAF à 69 mois, les deux courbes sont sacrément confondues, que ce soit la PFS ou l'OS.

Comme l'analyse n'a pas été faite dans ce sens, on n'a pas vraiment la réponse. En taux de réponse et dans la pratique clinique, on a franchement l'impression — mais vous ne travaillez pas sur les impressions et vous avez raison — qu'on a rattrapé des patients avec la bi-immunothérapie qu'on n'avait pas avec la monoimmunothérapie, mais c'est du feeling clinique, donc encore une fois cela ne vous intéresse pas. Ça, c'est la grosse faiblesse du dossier.

Concernant ta deuxième question sur le fait que le pembrolizumab ferait la même chose que le nivolumab, nous n'avons évidemment pas de face à face, nous n'aurons jamais de face à face. Les ordres de grandeur sont exactement les mêmes. Il n'y a eu aucun essai d'association pembrolizumab + ipilimumab. Dont acte. Cela répond à l'interrogation de Sylvie pour la méta-analyse. « Pembrolizumab égale nivolumab », je pense que c'est une hypothèse de départ parfaitement acceptable, puisque pour le coup il y a eu beaucoup d'études de monoimmunothérapie avec les deux premiers.

Ta troisième question portait sur l'association anti-BRAF + anti-PD1. Cela a été testé, c'est extrêmement toxique notamment sur le plan hépatique. C'est sûr qu'on serait tenté, chez ces patients, de dire qu'on va faire une association pour éviter cette mortalité initiale comme vous le faites dans le poumon avec la chimiothérapie, tu l'as rappelé, mais malheureusement, on n'a pas cette possibilité.

Il y a encore des études qui sont en cours pour voir s'il n'y a pas quand même des associations comme une monothérapie ciblée associée à une monoimmunothérapie. Pour l'instant, nous n'avons pas la réponse, mais les premiers essais étaient négatifs en raison de la toxicité. J'espère avoir répondu à tes questions dans la mesure du possible, puisqu'il y en a pour lesquelles nous n'avons pas de réponse.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Albert ?

M. le Dr TRINH DUC. - Cela tombe bien que cette diapositive soit à l'écran parce que j'ai compris que Bernard était convaincu de l'intérêt de cette association quel que soit le statut BRAF, voire même avec des métastases cérébrales, mais si j'ai bien compris ce qu'a dit Sylvie, tout cela n'est acceptable que s'il y a eu un test d'interaction qui permettait de faire une analyse confortable de ces fameux sous-groupes. Comment peut-on accepter qu'un laboratoire, lorsqu'on lui demande de faire le test d'interaction et qu'il avait les moyens de pouvoir le faire, ne l'ait pas fait ? J'imagine que s'il ne l'a pas fait, c'est sans doute que les résultats n'allaient pas dans son sens. Est-ce que cela vous choque ?

M. le Pr GUILLOT. - Il faudrait que tu poses plutôt la question au laboratoire qu'à moi.

M. le Dr TRINH DUC. - Le laboratoire a été interrogé par rapport à cela. C'est ce que je disais tout à l'heure. Aujourd'hui, nous attendons toujours la réponse.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Non, nous avons eu le test, je l'ai donné. Il est à 0,22 pour la survie et à 0,77 pour la PFS. Nous l'avons réclamé et ils nous l'ont donné. C'est pour cela que je dis qu'en définitive, la stratégie de test de cet essai me posait question. Ce n'est pas la première fois qu'on le voit, l'AMM est donnée à un sous-groupe pour lequel il n'y a pas d'hétérogénéité d'effet démontrée sur les données. De ce fait, l'analyse en sous-groupe perd

un peu sa valeur puisqu'on est en train de faire des analyses en sous-groupes qui ne sont pas étayées par le fait que ce sous-groupe conduit effectivement à une hétérogénéité significative d'effet. Je ne sais pas si vous voyez bien la différence.

Le test d'interaction vise vraiment à tester si la prise en compte de la mutation BRAF apporte de l'information sur l'efficacité du traitement. Là, le test d'interaction vous dit que non. Pour autant, l'indication est chez les BRAF mutés, donc cela m'interpelle plutôt au niveau des agences qui sont en amont de ces décisions. Nous, nous sommes en aval de ces décisions. Moi, sur un plan statistique, je suis un peu étonnée de voir que ce qui l'emporte actuellement, ce n'est pas le raisonnement et la démonstration clinique sur des données, c'est la démonstration théorique d'un mécanisme d'action. Nous voyons cela de plus en plus souvent, notamment en cancérologie, il me semble. Mon rôle est de vous le rappeler. C'est tout. C'est un constat.

M. le Dr TRINH DUC.- Indépendamment de ce point, Bernard a raison de s'enthousiasmer pour ce médicament quel que soit le mécanisme BRAF ? Tu as l'air de balayer d'un revers de manche, du coup.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, je suis d'accord avec lui, mais moi, j'avais compris qu'on ne s'intéressait aujourd'hui qu'à l'indication des BRAF mutés et le laboratoire nous a apporté tout un tas d'éléments nouveaux justement pour étayer ce choix sans que je comprenne vraiment pourquoi dans la mesure où effectivement, chez les BRAF non mutés, cela apporte aussi quelque chose. La seule chose que l'on peut dire en voyant ces diapositives, c'est que chez les BRAF non mutés, l'effet de l'association – ce n'est pas du tout quantifié par le laboratoire et on comprend pourquoi – envers le nivolumab seul a l'air complètement marginal. Je ne sais pas si Bernard est d'accord.

M. le Pr GUILLOT.- Je suis d'accord avec toi. Chez les BRAF non mutés, de toute façon, la seule option thérapeutique que nous avons, c'est l'immunothérapie. La question qui se pose est de savoir si on fait une monothérapie ou une bithérapie. Sur les taux de réponse, on est très en faveur de la bithérapie. Sur la tolérance, on est plutôt en faveur de la monothérapie. Sur la survie globale, on a l'impression que cela se ressemble pas mal.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Excuse-moi, mais juste pour terminer, que ce soit sur l'OS ou la DFS, on n'a aucune démonstration statistique, même sur ces sous-groupes, qu'ipilimumab + nivolumab fait mieux que nivolumab. Ce que nous a donné le laboratoire, c'est le fait que nivolumab + ipilimumab fait mieux qu'ipilimumab.

M. le Pr GUILLOT.- Je suis complètement d'accord avec toi, Sylvie. Après, la question qui a été posée, c'est que nous avons fait une restriction en 2018 sur les BRAF mutés parce que nous avions des taux de réponse qui étaient à peu près comparables et on avait une toxicité qui était très différente, donc on pensait que c'était protéger les malades que de leur proposer de faire une bithérapie ciblée en première intention lorsqu'ils étaient BRAF mutés.

Aujourd'hui, nous avons deux études de stratégie — avec leurs limites, nous sommes d'accord — qui montrent de manière non robuste, mais qui montrent quand même, qu'il n'est pas délétère de faire une bi-immunothérapie chez des patients BRAF mutés. Je pense donc qu'il faut supprimer cette restriction que nous avons émise en 2018, non pas parce que cela va

nous aligner sur les autres pays, qui ne sont pas obligatoirement meilleurs que nous en termes d'évaluation, mais simplement parce que je pense que la pratique clinique et les deux études qui ont été apportées, DREAMseq et SECOMBIT, nous montrent que ce n'est pas délétère. Je ne dis pas que c'est meilleur, je dis que ce n'est pas délétère. Donc acte. Il faut donc supprimer cela.

Pour ce qui est de la métastase cérébrale, on peut laisser la restriction sur les métastases cérébrales en sachant, encore une fois, que ce sera de la prise en charge multimodale et qu'on règlera le problème des métastases cérébrales en même temps et que ce ne seront plus des métastases cérébrales actives quand le patient sera sous traitement.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Êtes-vous capables de détecter les patients qui s'aggravent très rapidement pour éviter cela ?

M. le Pr GUILLOT.- Oui. Cliniquement, c'est une population pour laquelle tu vois très vite le patient qui évolue à toute vitesse. Chez ces gens qui évoluent à toute vitesse, l'évolution est presque macroscopique. Tu vois les ganglions qui grossissent pendant que tu examines le malade. Je charrie, vous savez que je suis du sud, mais ces gens qui sont plurimétastatiques partout, pour qui entre deux consultations tu as vu les métastases grossir, c'est sûr que s'ils sont mutés, il faut les mettre sous anti-BRAF/anti-MEK. C'est évident, mais je pense que c'est le sens clinique, très clairement.

Après, je ne suis pas certain que dans vos recommandations il faille isoler cette population parce que pour le coup, nous avons encore moins de données que pour le reste. C'est de la pratique clinique. Tout ne peut pas rentrer dans des schémas comme cela. Il faut à mon avis ouvrir aux BRAF mutés parce que je pense que nous avons des arguments pour le faire. Ensuite, la médecine reste un art et donc devant un malade donné, je pense que les gens qui s'occupent de mélanomes sauront choisir.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas ce que tu en penses, mais il me semble important d'insister sur un potentiel effet retardé parce que c'est mis en avant dans toutes les comparaisons indirectes et les essais séquentiels qu'ils ont faits. Le fait que l'effet est retardé après au moins 1 an est mis en avant tout le temps.

M. le Pr GUILLOT.- Je sais bien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons nous arrêter là parce que nous avons vraiment beaucoup de retard. Bernard, comme tu vas réintervenir sur le dossier suivant, pouvons-nous te demander de te déconnecter et de rester dans la salle d'attente ?

M. le Pr GUILLOT.- Je me reconnecte dans dix minutes ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Même pas, dans cinq minutes.

(Le Professeur Bernard Guillot quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ou des questions résiduels ? Je vous propose que nous votions. La demande consiste à s'affranchir du statut BRAF. Le Bureau

proposait de maintenir le même vote, mais indépendamment du BRAF, c'est-à-dire de suivre la demande du laboratoire.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Est-ce que voter l'alignement n'est pas plus facile ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut dire cela, mais pour moi ce n'est pas vraiment un alignement. C'est une autre indication. Cela ne prendra pas plus de temps.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je vous propose de voter pour ou contre cette extension.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, on ne va pas épiloguer.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Pour ce vote, vous étiez 20 votants. Il y a 20 voix favorables à cette extension.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

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