



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 — Extension d'indication

(Le Professeur Bernard Guillot rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous voyons le deuxième dossier OPDIVO/YERVOY.

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 Guillot en situation de conflit d'intérêt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous évaluez l'association OPDIVO/YERVOY en solution pour perfusion à base de nivolumab et d'ipilimumab chez les adolescents de 12 ans et plus dans les indications suivantes :

- OPDIVO en monothérapie ou en association à ipilimumab dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé non résécable ou métastatique ;
- OPDIVO en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique et ayant subi une résection complète ;
- YERVOY en monothérapie ou en association à nivolumab dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé et résécable ou métastatique.

Le laboratoire a obtenu ces extensions d'indication à la population pédiatrique âgée de 12 ans et plus le 31 mai 2023 et revendique un alignement sur les conclusions que la commission avait octroyées chez l'adulte, à avoir :

- un SMR important et une ASMR de niveau III pour OPDIVO en monothérapie dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé non résécable et OPDIVO en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique et ayant subi une résection complète ;
- un SMR important et une ASMR de niveau V pour l'association que vous venez d'évaluer chez les adolescents âgés de 12 ans et plus en première ligne, chez les patients avec un ECOG 0 ou 1 ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent.

À l'appui de leur demande d'extension d'indication, le laboratoire a déposé deux études cliniques. Il y a l'étude pivot du plan d'investigation pédiatrique qui est une phase 1-2, qui s'appelle CheckMate 070, qui a été conduite par le Children Oncology Group, qui est multicohorte non comparative, et qui va évaluer la pharmacocinétique ainsi que l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans diverses tumeurs solides et dans des cancers hématologiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

132 patients ont été inclus dans cette étude dont seulement 1 seul patient atteint d'un mélanome.

Sur cette étude, les principales conclusions du CHMP concernent le profil de tolérance qui est considéré chez l'adolescent comme globalement similaire à celui observé chez l'adulte traité par nivolumab en monothérapie ou en association et aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Le laboratoire a également déposé une autre étude, l'étude CheckMate 915, une étude de phase 3, de supériorité, multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez 1 844 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus avec seulement 3 patients adolescents atteints d'un mélanome de stade III ou IV, complètement réséqué sans signe de maladie résiduelle. Les résultats sur le critère de jugement principal, qui était la survie sans récurrence, n'ont pas été atteints lors de l'analyse.

Il est à noter aussi que compte tenu des caractéristiques histopathologiques et biologiques communes du mélanome de l'adolescent et de l'adulte et de la prise en charge similaire du mélanome entre les adolescents et l'adulte, les études de phase 3 qui ont été conduites chez l'adulte, à savoir CheckMate 067, CheckMate 238 et CheckMate 915 ont été extrapolées aux adolescents de 12 ans et plus selon les recommandations européennes relatives à l'utilisation de l'extrapolation dans le développement des médicaments en pédiatrie. Dans ce contexte, l'EMA a validé le rapport bénéfice/risque de cette association chez les patients adolescents.

Je vais donc laisser la parole au Docteur Bernard Guillot qui a expertisé le dossier.

M. le Pr GUILLOT.- En fait, il n'y a pas de dossier. L'évaluation va être vite faite puisque les amis de mes amis sont mes amis. Vous avez donc compris qu'il faut suivre ce qu'a dit le CHMP puisqu'il considère que l'évaluation pédiatrique n'a pas besoin d'être faite puisque cela marche chez l'adulte, cela va marcher à partir de 12 ans.

Je vais parler un peu plus sérieusement.

C'est un dossier qui est un peu embêtant parce que nous avons très peu de données spécifiques sur le mélanome pour l'étude 915, où on a un ou deux cas de mélanome avec une étude qui en plus n'atteint pas son objectif principal sur l'ensemble des tumeurs. Sinon, quand on a des mélanomes, on n'a pas d'adolescent ou on en a deux dont un de 16 ans, ce qui est très près des 18 ans, donc pour la spécificité on serait plus intéressé de savoir ce qu'il se passe à 12 ans.

Bon an mal an, que peut-on dire ? On peut dire que ces produits, soit la bi-immunothérapie, soit la monoimmunothérapie en stade IV soit la monoimmunothérapie en stade III, donc en adjuvant, ont fait la preuve de leur efficacité chez l'adulte et que ce sont des standards of care aujourd'hui. La question posée est la suivante. Est-ce que si l'on commence à partir de 12 ans, on va prendre des risques pour ces enfants et y a-t-il un problème de tolérance ?

Le problème de tolérance, c'est l'étude 915 qui nous donne les résultats. Je ne pense pas que la tolérance d'un médicament soit extrêmement liée, a priori, sauf preuve du contraire, au modèle tumoral qui est traité, en termes de tumeur solide. On peut penser que s'il n'y a pas

de signaux de tolérance particuliers, toutes tumeurs solides confondues, il n'y en aura pas plus spécifiquement pour le mélanome et qu'on ne prend pas vraiment de risque en commençant à partir de 12 ans la bi-immunothérapie chez ces enfants.

Je suis assez embêté avec ce dossier. Nous avons déjà vu il y a quelques mois le pembrolizumab avec la même revendication. Le dossier était un peu meilleur parce qu'il y avait un peu plus d'adolescents dans les études.

À décharge pour les laboratoires, le mélanome de l'enfant et de l'adolescent est très rare. Je vous ai mis ce chiffre. Le registre des tumeurs pédiatriques, ce sont 16 malades par an entre 2014 et 2020 en France. C'est évidemment extrêmement faible et même au niveau européen ou international, construire des essais à partir de recrutements par pays qui sont de l'ordre de 16 malades annuels, c'est assez compliqué. Nous comprenons donc qu'il n'y ait pas d'étude spécifique.

Dans la mesure où le pembrolizumab et le nivolumab sont des médicaments qui ont des quantités d'effet similaires, même si nous n'avons pas de face à face et que nous n'en aurons jamais. Je pense que nous pouvons nous aligner sur ce que nous avons fait pour le pembrolizumab, mais je trouve un peu dommage que le CHMP n'ait pas été un peu plus agressif sur des demandes d'études de pharmacodynamie ou d'équivalence. C'est toujours un peu gênant.

Je pense que cela paraîtrait logique d'accepter la bi-immunothérapie en stade métastatique, la monoimmunothérapie en stade adjuvant. Comme je l'ai dit tout à l'heure, en adjuvant, on ne fait pas en Europe de bi-immunothérapie à cause de la toxicité qui est trop importante et on ne peut pas se permettre de perdre un malade sous traitement adjuvant alors que par définition, on va traiter des malades pour rien en traitement adjuvant puisque certains ne vont jamais rechuter. On ne peut donc pas se permettre de perdre des malades.

Je pense que ce n'est pas la peine de faire défiler toutes les diapositives, le chef de projet a parfaitement donné les éléments des essais cliniques. C'est un dossier compliqué, un peu vide.

Je vois que Jean-Christophe veut défendre la pédiatrie. Tu as raison.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'avais lu « 16 malades au total » et en fait, ce sont 16 malades par an, ce qui fait à peu près une centaine de malades entre 2014 et 2020 donc véritablement, le problème, c'est de savoir comment faire pour que ces maladies rares soient dans le climatiseur d'une thérapeutique qui est quand même assez prometteuse, au moins chez l'adulte, parce qu'il n'y a pas tellement de raison qu'à cet âge-là la pharmacodynamie du médicament soit différente. Ce seraient des tout petits enfants, oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- La tranche des 12-18 ans, ce n'est jamais un vrai problème.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Exactement.

M. le Pr GUILLOT.- Je suis complètement d'accord avec toi, mais à ce moment-là, il faudrait qu'il y ait un consensus, même au niveau européen, pour qu'on dise « nous arrêtons cette barre des 18 ans » qui n'a pas beaucoup de signification physiologique puisque celui de 17 ans n'y a pas droit et celui de 18 ans y a droit. Si on fait ces tranches d'âges, il faudrait que les

laboratoires s'astreignent à démontrer la pharmacocinétique sur cette tranche d'âge même si comme vous, je suis persuadé que c'est pareil.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, la pharmacocinétique, c'est une question de volume de distribution et de maturation des fonctions d'élimination et au-dessus de 12 ans, il n'y a pas de critère particulier.

M. le Pr GUILLOT.- Nous sommes d'accord. Je pense vraiment qu'on ne prend aucun risque. C'est juste que nous avons un dossier qui est bizarre par rapport aux dossiers que nous étudions d'habitude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense que la seule chose qui pourrait éventuellement différencier, ce sont des problèmes de tolérance parce qu'il y a la période de la puberté, etc., mais ce n'est pas le cas pour ce genre de produits.

Il y a une autre question. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais la question de la dose. Est-ce que ce sont des doses pondérales ou est-ce que ce sont les mêmes doses que chez les adultes, en sachant que chez les adultes, on suppose que les doses d'immunothérapie sont probablement au-dessus de ce qui est nécessaire et qu'il y a des tendances actuelles soit d'espacement de doses soit de diminution de dose ? Pour ces enfants de 12 à 18 ans, y a-t-il des recommandations en fonction du poids ou est-ce la même dose que l'adulte ?

M. le Pr GUILLOT.- Je vais laisser le chef de projet répondre, mais je pense que chez les adolescents, on est plutôt revenu sur les doses liées au poids et non pas sur la flat dose de l'adulte. Je suis d'accord que la flat dose de l'adulte est plutôt dans le haut du range.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Exactement.

M. le Pr GUILLOT.- Je pense qu'on est ici sur les anciennes formulations, en milligrammes par kilogramme.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait. Il y a deux doses. C'est 1 milligramme par kilogramme et 3 milligrammes par kilogramme. Dans les essais, ils ont testé la dose de 3 milligrammes par kilogramme.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Bernard, nous te remercions pour tes différentes interventions et tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

M. le Pr GUILLOT.- C'est moi qui vous remercie. Bonne journée à vous tous, bon courage.

(Le Professeur Bernard Guillot quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose donc que nous nous positionnions sur un alignement avec l'adulte. Nous pouvons y aller.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il faut aussi voter en miroir pour YERVOY parce qu'il a aussi l'AMM en monothérapie et le laboratoire ne le demande pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, donc nous votons sur YERVOY en monothérapie en miroir. L'avions-nous fait pour l'adulte ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, pour l'adulte il a tout. C'est juste pour l'enfant.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est uniquement pour l'enfant, d'accord. Il faut donc voter l'alignement miroir.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- J'ai juste une petite question. On se prononce sur OPDIVO et YERVOY n'a pas déposé de dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est le même dossier. Il y a OPDIVO avec deux indications en monothérapie et il y a l'association OPDIVO/YERVOY. C'est le même laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est YERVOY en monothérapie qui est à part donc c'est bien un alignement et un miroir.

Un chef de projet, pour la HAS.- En prenant en compte la petite modification qui a été faite sur le vote précédent, en enlevant le statut BRAF.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants sur ce vote. Il y a 19 voix pour l'alignement et 19 voix pour le SMR insuffisant en miroir.

(La séance se poursuit.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous voudrions vous proposer d'adopter sur table les deux dossiers OPDIVO/YERVOY.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour ma part, il n'y a pas de problème.