



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 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 extension d'indication : OPDIVO (nivolumab) (CT-20553) BRISTOL-MYERS SQUIBB

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à OPDIVO. On fait remercier l'experte.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Mignard en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame Mignard. Merci beaucoup et toutes nos excuses pour le gros retard dont on se passerait volontiers. On va voir ensemble OPDIVO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous voyez aujourd'hui l'extension de l'indication de OPDIVO 10 mg 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 et ayant subi une résection complète.

Le laboratoire revendique une inscription sur la liste des spécialités agrégées à l'usage des collectivités, avec un SMR important, une ASMR III et l'absence ISP. À noter que vous avez déjà évalué ce dossier dans le cadre d'une demande d'accès précoce pré-AMM pour lequel vous aviez donné un avis défavorable, notamment en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques. C'était KEYTRUDA qui dispose, depuis décembre 2022, d'un SMR important et d'une ASMR IV dans une indication superposable à celle de OPDIVO.

L'évaluation de OPDIVO repose sur une étude de phase III, CheckMate 76K, étude multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle comparative versus placebo, réalisée chez 790 patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus. À noter qu'aucun patient âgé de moins de 19 ans a été inclus dans cette étude.

Le critère d'évaluation principale était la survie sans récurrence. Lors de l'analyse intermédiaire avec un suivi médian de 15 à 16 mois, la supériorité du nivolumab a été établie versus placebo. La médiane de survie sans récurrence n'est atteinte dans aucun des deux groupes. Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale sur ce critère. Les résultats ont été confirmés dans une analyse descriptive de suivi avec un suivi médian supplémentaire de huit mois et la médiane de survie avait été atteinte uniquement dans le groupe placebo de cette analyse.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha était la survie globale. Le nombre d'événements nécessaires pour effectuer l'analyse intermédiaire de survie globale n'a pas été atteint. La qualité de vie a été analysée dans l'étude à l'aide de trois questionnaires. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle n'a pu être tirée des résultats.

Au niveau de la tolérance, il n'y a rien à signaler sur les deux analyses par rapport au profil de tolérance déjà connu du nivolumab.

Au total, la supériorité de OPDIVO par rapport au placebo a été démontrée sur la survie sans récurrence dans une étude de phase III, mais la portée de ces résultats peut être discutée compte tenu des points suivants :

- l'absence de comparateurs autres que le placebo bien que le choix du comparateur puisse être justifié par le développement concomitant de KEYTRUDA ;
- l'absence de résultats disponibles sur la survie globale à cette date ;
- l'absence de données cliniques chez les patients en pédiatrie ;
- l'absence de résultats sur la qualité de vie en fait du caractère exploratoire.

Je laisse la parole au Docteur Claire Mignard qui a expertisé le dossier. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

M^{me} le D^r MIGNARD.- Je vous présente mon rapport. Le mélanome, c'est une tumeur maligne qui est développée aux dépens des mélanocytes qui a un fort potentiel métastatique. C'est un problème de santé publique du fait de son incidence et de sa mortalité en augmentation et qui touche tous les âges.

Ici, on s'intéresse au stade de IIB/IIC. Pour mémoire, c'est sur l'épaisseur du mélanome avec un Breslow > 2mm et des ulcérations histologiques ou > 4 mm non ulcérés. Ce sont des types qui n'ont pas de métastases à distance et surtout pas d'atteinte ganglionnaire. Jusqu'en 2022, le traitement de référence, c'était l'exérèse chirurgicale avec de la surveillance. Ces patients ont un risque élevé de récurrence de 35 à 43 % à cinq ans, avec un pronostic un peu plus sombre qu'au stade III qui pourtant a une atteinte ganglionnaire. Je vous ai rappelé les taux spécifiques de survie à cinq ans, entre 82 et 87 % au stade de IIB/IIC, mais 83 % en stade IIIB et 93 % en stade IIIA. Les formes métastatiques ont un pronostic redoutable d'où le développement de traitements au stade adjuvant de plus en plus précocement.

C'est pour cela que les recommandations ont été actualisées en 2023, notamment aux États-Unis et par le groupe de cancérologie en France, pour valider le traitement adjuvant des stades IIB/IIC par traitement anti-PD1. Le pembrolizumab est disponible depuis très récemment. Le nivolumab un autre anti-PD1 déjà utilisé dans le mélanome de stade III et dans d'autres cancers. Ici, le comparateur utilisé était le placebo, mais c'est justifié puisque jusqu'à 2022, on utilisait uniquement la surveillance, l'interféron n'ayant jamais prouvé sa supériorité ayant énormément d'effets indésirables et le pembrolizumab n'est utilisé que depuis janvier 2023.

Dans l'étude, le critère de jugement principal, c'était la survie sans récurrence ce qui est pertinent dans le contexte puisqu'on évalue un traitement adjuvant. On aurait aimé avoir des données de survie globale parce que c'est toujours intéressant pour conforter les résultats, mais on s'intéresse à des stades de plus en plus précoces avec des récurrences de plus en plus tardives. Même si elles sont nombreuses, elles arrivent souvent après 5 ou 10 ans de suivi. Il faudrait un suivi extrêmement long pour avoir des données probantes. Par contre, on a la survie sans métastases dans les critères de jugement secondaires, ce qui peut être une bonne alternative pour conforter la survie sans récurrence.

La quantité d'effets observés était pour moi pertinente. On a la supériorité du nivolumab en adjuvant par rapport au placebo dans le stade IIB/IIC, avec une réduction significative du risque de décès ou de récurrence de 58 % et un hazard ratio de 0,42. Le taux de SSR à 12 mois

était de 89 % dans le groupe nivolumab et de 79,4 dans le groupe placebo. C'est une évaluation très précoce avec un suivi médian de 16 mois. Ça a été confirmé sur l'évaluation de 23 mois, mais les récurrences du mélanome à ce stade revenant parfois très tardivement, il faudrait avoir des données à plus long terme pour que ce soit plus explicite.

Pour ce qui est de la tolérance, pas de nouveau type d'effets indésirables, c'est un traitement que l'on connaît bien maintenant avec des effets indésirables liés au traitement de 82 % dans le groupe nivolumab, surtout de l'hypothyroïdie, des diarrhées et des arthralgies. 10 % de grade 3-4, ce qui est cohérent, surtout des perturbations d'ordre biologique qu'on sait gérer avec des élévations d'enzymes hépatiques, des CPK. La qualité de vie a été analysée en exploratoire. Il n'y avait pas de détérioration. C'est ce que l'on retrouve dans la littérature pour d'autres études du nivolumab. Pour moi, c'est un profil de tolérance acceptable.

En conclusion, nous retrouvons une réduction du risque de décès sans récurrence de 58 % versus placebo chez les patients atteints d'un mélanome de stade IIB/IIC avec un profil de tolérance acceptable. Pour ce qui est de l'impact sur la morbi-mortalité, on pense diminuer le nombre de séjours, notamment de chirurgie pour les techniques du ganglion sentinelle avec ce traitement, et on diminuera les hospitalisations pour les évolutions métastatiques sévères et difficiles à gérer. Je n'ai pas repéré d'impact sur l'organisation des soins puisque c'est un traitement que nous utilisons déjà et la qualité de vie est maintenue, même si c'est une analyse exploratoire.

Le nivolumab a sa place comme traitement adjuvant au même titre que le KEYTRUDA pour les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB/IIC ayant subi une résection complète de leur mélanome. Pour les adolescents, on extrapole comme assez fréquemment puisqu'il est extrêmement rare d'avoir un mélanome entre 12 et 18 ans. Ils sont difficiles à inclure dans les études. Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a des questions ? Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN. - Bonjour. J'ai lu dans votre rapport que vous estimiez que la taille d'effets était modérée. Est-ce que c'est du même ordre de grandeur que le pembrolizumab, bien qu'on soit conscient qu'il n'y a pas de comparaison formelle ?

M^{me} le D^r MIGNARD. - C'est difficile de faire une comparaison formelle. Cela semble meilleur, mais la population n'était pas identique au départ. Sur le SSR, c'est difficile de faire une comparaison. On n'inclut pas les mêmes critères. Ici, on inclut les nouveaux mélanomes, même s'il n'y en avait pas beaucoup inclus dans l'étude d'avant. Globalement, l'effet pour moi semble pertinent.

M. le P^r COCHAT, Président. - Votre choix vis-à-vis de KEYTRUDA, vous en feriez un ? Et si vous en faisiez un, comment vous l'argumenteriez ?

M^{me} le D^r MIGNARD. - C'est une bonne question. La fréquence d'administration pour le patient, le nivolumab, c'est tous les 28 jours. Pour le KEYTRUDA, l'étude a été faite toutes les trois semaines même si on a l'autorisation pour le faire toutes les six semaines avec une dose double. En pratique clinique, j'utilise plus le nivolumab car je revois mes patients tous les mois et moins surcharger les hôpitaux de jour avec la dose toutes les trois semaines, sachant que la dose toutes les six semaines n'est parfois pas très bien tolérée. C'est pour ça qu'on l'utilise

moins, mais il n'y a pas d'étude pour le prouver. C'est ma pratique courante.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est intéressant. Est-ce qu'il y a d'autres questions ? Vous avez été parfaitement claire. Je vous remercie beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions. Bonne journée. Au revoir, merci.

M^{me} le D^r MIGNARD.- Au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un dossier qui est relativement superposable à KEYTRUDA. Le Bureau se proposait de s'aligner sur KEYTRUDA avec un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants et à l'unanimité, vous avez voté pour un SMR important et un niveau d'ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je propose qu'on l'adopte sur table. Tu es d'accord ?

Une chef de projet pour la HAS.- D'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.