



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 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.

OPDUALAG (nivolumab) (CT-20456) - BRISTOL-MYERS SQUIBB - Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe à OPDUALAG. On fait rentrer Claire Mignard.

(Claire Mignard rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- 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 Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Mignard. Merci beaucoup de votre participation. Nous allons voir le dossier OPDUALAG pour une inscription qui va nous être présentée par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole. Sur le plan méthodologique, on aura comme rapporteur le Docteur Clara Locher. C'est au chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité OPDUALAG, une association fixe de nivolumab et relatlimab 240 milligrammes/80 milligrammes, solution à diluer pour perfusion, dans le cadre de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'indication concernée par cette demande correspond à l'indication de l'AMM, qui est la suivante : OPDUALAG est indiqué en première ligne de traitement du mélanome avancé, non résecable ou métastatique chez les patients et les adolescents âgés de 12 ans et plus, avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieures à 1 %. Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM européenne le 19 septembre 2022.

Pour cette demande d'inscription, le laboratoire sollicite un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu d'un niveau IV versus le nivolumab et ne revendique pas d'intérêt de santé publique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude RELATIVITY 047. C'est une étude de phase II/III, de supériorité, randomisée en double aveugle, comparative versus le nivolumab, et menée chez 714 patients âgés de 12 ans ou plus, atteints de mélanome avancé, non résecable ou métastatique, non précédemment traité. Il est à noter qu'aucun patient âgé de 12 à 18 ans n'a été inclus dans l'étude.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression dans la population ITT. L'association du jeu et le relativisme ont démontré.

Le critère de jugement principal était la survie, en progression dans la population ITT. L'association nivolumab/relatlimab a démontré sa supériorité par rapport au nivolumab seul, avec un HR de 0,75. La médiane de survie sans progression a été de 10,12 mois dans le groupe nivolumab/relatlimab versus 4,63 mois dans le groupe nivolumab, soit une différence de médiane en valeur absolue de 5,49 mois en faveur du groupe nivolumab/relatlimab.

Le critère de jugement secondaire était la survie globale. Aucune différence significative n'a été démontrée par rapport au nivolumab seul sur ce critère. Etant donné la séquence

hiérarchique, le résultat non significatif inaudible 0.21.56 enregistrement 3, le taux de réponse objective n'a pas été analysé.

La qualité de vie était exploratoire.

Concernant la tolérance, nous notons un surcroît d'événements indésirables de grade 3-4 liés au traitement, 22 % dans le groupe nivolumab/relatlimab et 12 % d'un groupe nivolumab. Des événements indésirables graves liés au traitement avec 16 % et 8 %, et des arrêts de traitement en raison d'événements indésirables liés au traitement, dont 17 % dans le groupe nivolumab/relatlimab, et 8,6 % d'un groupe relatlimab.

Pour rappel, l'indication de l'AMM est restreinte aux patients avec une expression PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieures à 1 %. Cette restriction se base sur des résultats d'analyses en sous-groupes exploratoires. Dans ces analyses, nous observons des résultats hétérogènes en fonction du statut PD-L1 seulement pour le critère de la survie sans progression, confirmé par un test d'interaction cyclative 0.23.18 enregistrement 3, mais réalisé lors de l'analyse de suivi.

En effet, un HR de 0,66 a été observé chez les patients avec un PD-L1 inférieur à 1 % et un HR de 0,95 % pour les patients avec PD-L1 supérieur ou égal à 1 %. Pour la survie globale, le test d'interaction n'était pas significatif lors d'analyses de suivi et les résultats ne semblent pas différents en fonction du statut PD-L1.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Claire Mignard et du Docteur Clara Locher. Je laisse à présent la parole aux experts.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Madame Mignard, c'est à vous.

M^{me} MIGNARD. - Je vais vous présenter mon rapport. Le mélanome est une tumeur maligne qui a une incidence, une mortalité en augmentation. C'est une tumeur qui touche tous les âges avec un fort potentiel métastatique, d'où son pronostic redoutable et la nécessité de traitements complémentaires.

Actuellement, dans les recommandations, notamment européennes actualisées en 2022, il est recommandé d'utiliser en première intention une immunothérapie, qu'elle soit hormonothérapie, nivolumab ou pembrolizumab ou en association, c'est nivolumab plus ipilimumab, et ce pour tous les patients, y compris les patients BRAF mutés, ou une thérapie ciblée en alternative à l'immunothérapie pour les patients BRAF mutés si leur maladie est d'évolution rapide, ou avec des métastases cérébrales symptomatiques. Ces traitements ont permis une nette amélioration du pronostic du mélanome, avec un taux de survie à cinq ans de 52 %, par exemple, pour l'association nivolumab et ipilimumab.

Par contre, on a toujours des difficultés, notamment avec l'association nivolumab et ipilimumab, puisque sa toxicité est extrêmement élevée. On note 60 % d'effets indésirables de grade 3-4, qu'un traitement qui est peu adapté aux patients fragiles ou âgés, qui sont pourtant touchés par le mélanome.

De plus, en France, les patients avec une tumeur BRAF mutée n'ont pas accès à ce traitement. Or deux études, comme dit dans mon rapport, ont récemment montré que les patients BRAF mutés nécessitaient un traitement par une immunothérapie en première ligne, la survie globale à deux ans étant de 72 % quand on démarre par immunothérapie versus 52 % quand on démarre en première ligne par la thérapie citée.

Le mélanome avancé est un cancer à très haut risque de récurrence qui nécessite de nouveaux traitements, avec un profil de tolérance acceptable, notamment pour les patients fragiles.

Comme rappelé précédemment, l'association nivolumab/relatlimab a été étudiée dans une étude de phase II/III. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. C'est toujours un critère qui me dérange, surtout dans l'immunothérapie. J'aurais préféré trouver la survie globale. Cela nous donne déjà plus de recul pour l'analyse des données. En plus, le mécanisme d'action de l'immunothérapie peut donner des pseudo-progressions. C'est donc toujours un peu difficile de l'évaluer sur une survie sans progression.

Néanmoins, on note une supériorité de l'association nivolumab/relatlimab versus immunothérapie en monothérapie, avec un gain de survie de 5,5 mois qui est tout de même pertinent, et une diminution de risques de décès de 25 %. Ces résultats sont confortés par la survie globale, avec une tendance à la supériorité, même si elle n'est pas retrouvée statistiquement. La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe association versus 33 mois dans le groupe nivolumab en monothérapie.

Pour ce qui est de la tolérance, pour moi, c'est un profil de tolérance acceptable. On ne note pas de nouveaux types d'effets indésirables. En effet, les effets indésirables liés au traitement étaient surtout prurit, fatigue, éruption cutanée, des effets dont on a l'habitude de gérer en pratique courante actuellement.

Pour ce qui est des effets indésirables de grade 3-4, ils étaient plus fréquents dans le groupe association puisque l'on rajoute une molécule, 22 % versus 12 %. Ce qui est tout de même à noter, c'est que dans le groupe association nivolumab/relatlimab, c'était uniquement des perturbations d'ordre biologique, des élévations des enzymes hépatiques et de la lipase, qu'on sait actuellement gérer aussi avec les immunothérapies. Pas de détérioration de qualité de vie dans l'étude.

Ce traitement montre une réduction de risque de décès ou de progression chez les patients atteints d'un mélanome avancé, avec un profil de tolérance acceptable et notamment moins d'effets indésirables de grade 3-4 que pour l'association immunothérapie, dont on dispose actuellement, même si on n'a pas de comparaison directe.

Pour ce qui est de l'impact sur la morbi-mortalité, on pense pouvoir diminuer le nombre de séjours en réanimation et d'hospitalisation, puisqu'on diminue vraiment le taux d'effets indésirables sévères, par rapport à ce qui est disponible actuellement en immunothérapie.

Je ne note pas d'impact sur l'organisation des soins, puisque les perfusions prévues sont vraiment comme ce que l'on fait actuellement en pratique courante. Pour moi, OPDUALAG aurait sa place comme traitement de première intention du mélanome avancé, chez les

adultes et les adolescents âgés de 12 ans par extrapolation des données, sans tenir compte du statut BRAF.

Je dégage tout de même quelques populations cibles. Les mélanomes agressifs, puisqu'ils nécessitent de démarrer par une double immunothérapie, des patients âgés ou fragiles du fait de leurs comorbidités, puisqu'ils n'ont actuellement pas vraiment accès à double immunothérapie, du fait du taux d'effets indésirables sévères, les patients BRAF mutés, comme expliqué précédemment.

J'ai un peu plus de réticences pour l'AMM avec le statut PD-L1. Comme on disait pour moi, cela nécessite d'être confirmé à plus grande échelle.

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Rebonjour. Juste une petite précision sur le plan pharmaco, c'est une association fixe entre deux inhibiteurs d'anu 0.29.19 enregistrement 3 *check point*, le nivolumab que vous connaissez bien, qui est un anti-PD-L1, et un nouvel inhibiteur l'anu 0.29.24 enregistrement 3 *check point*, le relatlimab, qui est un anti-LAG-3. En sachant que bloquer ce récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T est censé améliorer l'activation des lymphocytes T et le relargage de cytokines et donc améliorer l'activité antitumorale. Comme on bloque deux voies différentes d'anu 0.29.44 enregistrement 3 *check point*, on s'attend *in fine* à une synergie entre ces deux médicaments.

Globalement, tout a été dit. Les données dont on dispose sont celles d'une étude de phase II/III, inaudible 0.30.00 enregistrement 3 dit pomless 0.30.01 enregistrement 3, où on va inclure les patients au cours de la phase II, et il y a une pause dans les recrutements, le temps d'aller regarder si les données sont compatibles avec une certaine efficacité, mais il faut un nombre de patients qui est beaucoup plus faible parce que l'on s'autorise en quelque sorte des risques statistiques très élevés, avec un risque alpha à 10 % en unilatérale et un risque bêta à 20 %.

Comme au cours de ces premiers 400 patients inclus, on a une efficacité qui semble démontrée au regard d'une statistique encourue, ils continuent les recrutements jusqu'à avoir 700 patients pour mettre en évidence une efficacité, cette fois, avec des risques statistiques habituels de 5 % inaudible 0.30.46 enregistrement 3 et plus inaudible 0.30.48 enregistrement 3. Donc pas de problème particulier sur le *design* de cette étude.

Il y avait trois critères de jugement, dont deux critères secondaires qui étaient hiérarchisés : la survie globale et le taux de réponse objective. Le principe, c'est qu'il n'y avait pas d'ajustement du risque alpha, uniquement une hiérarchisation des tests. La survie globale est testée ici et seulement ici où la survie sans progression est significativement significative. Idem pour le taux de réponse objective, qui devait être testé si et seulement si une efficacité sur la survie globale était démontrée.

Concernant les résultats, on a des résultats en ITT qui mettent en évidence une efficacité sur la survie sans progression avec un *hazard ratio* à 0,75, mais cela a déjà été dit, et une efficacité non démontrée sur la survie globale, avec un *hazard ratio* à 0,8, mais dont la bande supérieure de l'intervalle de confiance est supérieure inaudible 0.31.46 enregistrement 3 à 1,01, on a une différence qui est non statistiquement significative.

Parmi les critères de stratification, on avait le statut PD-L1. Les patients étaient stratifiés selon qu'ils soient inférieurs, et que PD-L1 soit exprimé à moins 20 % ou à plus de 1 %. Il y a eu des analyses dans ce groupe avec test d'interactions qui ont montré qu'effectivement, en fonction de l'expression du taux PD-L1, il y a une hétérogénéité de ces traitements, et comme on peut voir ici, une efficacité plus prononcée pour les patients qui n'expriment pas PD-L1 et une absence a priori d'efficacité pour les patients qui expriment PD-L1.

En l'occurrence, l'essai n'est pas d'évaluer pour montrer l'absence de différence chez les patients PD-L1, mais on comprend bien la restriction de l'indication puisque l'estimation ponctuelle met en évidence un *hazard ratio* à 0,95. Cela laisse vraiment à penser que ces patients ne bénéficient pas de l'ajout de ce deuxième inaudible 0.32.46 enregistrement 3 *check point*.

Le rationnel pharmacologique finalement, ça serait que les patients qui expriment fortement PD-L1, répondent déjà suffisamment au nivolumab et qui n'est pas la peine d'ajouter un deuxième inhibiteur d'angu 0.33.00 enregistrement 3 *check point*. Par contre, pour les patients qui expriment très peu, voire pas du tout PD-L1, le fait de rajouter une deuxième façon d'avoir un contrôle immunitaire avec un deuxième inhibiteur, permettrait d'ajouter une certaine efficacité.

Après, si on va regarder les résultats dans la population qui ne sont pas PD-L1, ils sont peu, on voit qu'effectivement, le *hazard ratio* est à 0,68. Cela avait déjà été rappelé par le chef de projet. Cela reste une analyse exploratoire, mais c'est ce résultat qui tend finalement la restriction d'indication.

Pour le profil de sécurité, c'est bien l'efficacité qui est démontrée sur la PFS, mais pas sur l'OS, il s'accompagne d'un léger surcroît de toxicité, comme on peut le voir ici, entre les patients qui ont un ajout de relatlimab, on voit qu'effectivement, il y a plus de toxicité de grade 3-4, et plus de patients qui ont dû arrêter les traitements. La question, c'est toujours : le gain d'efficacité observé sur la survie sans progression est-il suffisant pour accepter ce surcroît de toxicité ?

Voilà un peu pour ce que j'avais à dire. Ce n'est pas un dossier très compliqué. Il y a une restriction de l'indication qui est justifiée par une hétérogénéité d'effet de traitement vérifié par un test d'interaction. Nous n'avons pas de données permettant de justifier l'amélioration de la survie globale. On a évidemment, dans la mesure où on ajoute un autre médicament, un surcroît de toxicité.

La question que j'ai finalement à poser à l'expert, c'est si ce médicament s'entend en monothérapie ? Est-il nécessaire de tester chez ces patients la monothérapie de relatlimab, cet anti-LAG-3. Parce que finalement, on peut se dire que les patients qui n'expriment pas ou

très peu PD-L1 sont en dehors de la cible du nivolumab, mais peut-être que l'anti-LAG-3 serait suffisant pour une efficacité équivalente.

M^{me} MIGNARD.- Désolée, je n'ai pas bien entendu, votre question a été hachée.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Ma question, c'est que ce qu'on voit, c'est que l'ajout d'un anti-LAG-3 chez les patients n'exprime pas ou très peu le PD-L1, améliore la survie sans progression. Mais finalement, une monothérapie anti-LAG-3 ne serait-elle pas suffisante ? Le nivolumab a-t-il vraiment une efficacité chez ces patients qui n'expriment pas PD-L1 ?

M^{me} MIGNARD.- C'est une bonne question. On n'a aucune donnée dans la littérature pour pouvoir répondre à ça. Après, jusqu'alors, dans le BRM, on ne s'est jamais basé sur les statuts PD-L1, et dans les études, ce n'est pas toujours montré. Dans le temps, ces données bougent un peu. Il faudrait une étude en vie réelle pour le montrer. Je pense tout de même que le nivolumab potentialise les choses et qu'il a tout de même son intérêt, même s'ils expriment peu le PD-L1.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Une question de Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Concernant la réplication de cette variation de ces traitements en fonction de l'expression PD-L1, je pose peut-être la question, mais dans d'autres études, dans le mélanome, a-t-on vu ce type d'effet ? Était-ce envisageable ? On comprend qu'il y a une possibilité biologique et si oui, pourquoi ces patients ont été inclus.

M^{me} MIGNARD.- Cela avait été regardé. Une semaine dans la bi-immunothérapie ipilimumab et nivolumab. Je n'ai pas les données sous les yeux. Cela n'avait pas été retenu comme critère, mais je ne sais pas pourquoi. Contrairement au poumon, où c'est vraiment habituel chez nous, cela n'a pas encore été utilisé en pratique courante.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur un poste strictement descriptif, y a-t-il des différences d'évolution en fonction du statut PD-L1 ? Sans parler des réponses thérapeutiques, avez-vous des modalités soit de présentation, soit évolutives, qui sont différentes ?

M^{me} MIGNARD.- Le statut PD-L1 en pratique courante actuellement dans le mélanome n'est pas regardé. Il est dosé uniquement pour rentrer dans des études. Moi, en pratique quotidienne, je n'ai aucune réponse pour cette question.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est pour une réponse par rapport au PD-L1. Dans le dossier OBDIVO en 2015, 2016, quand on l'a évalué pour la première introduction, il y avait ce test PD-L1 dans les essais. Ils avaient regardé à l'AMM. C'est pour cela qu'ils n'ont pas fait de restrictions. A l'époque, les sous-groupes, je vous cite les résultats sur le critère principal : la soumission 0.38.05 enregistrement 3 progression selon le statut PD-L1 a été testée. Ceux qui ont le PD-L1 positif n'exprimaient pas des taux, mais c'était positif ou négatif. Le HR était de

0,41, qui va de 0,26 à 0,63. Pour le PD-L1, négatif ou indéterminé, le HR était de 0,59, allant de 0,47 à 0,75. Cela ne laissait pas penser qu'il y avait une distinction à faire. C'est pour cela que l'AMM, jusqu'à présent dans le mélanome, n'intégrait pas du tout le PD-L1.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Très bonne information. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour encore questionner dans le même chapitre, pour le pembrolizumab ou d'autres immunothérapies validées dans le mélanome, retrouve-t-on aussi cette absence d'effet, jusqu'à présent, du PD-L1 ?

Un chef de projet pour la HAS.- je n'ai pas regardé pour le pembrolizumab.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Notre expert, pourrait-elle répondre.

M^{me} MIGNARD.- Je n'ai pas la connaissance d'avoir regardé le statut PD-L1 dans cette étude, puisque jusqu'alors, c'était quelque chose dont on ne tenait vraiment pas compte, en pratique quotidienne. Ce n'était pas un facteur pronostic validé actuellement pour pouvoir traiter un patient par tel ou tel traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. A priori, il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. On vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci à vous et bonne journée. Au revoir.

(Claire Mignard quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Le bureau se pose la question sur le SMRI ou une évaluation faible de SMR et d'ASMR, avec un faible V.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Insuffisant en miroir pour PD-L1.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, sauf si on fait un vote global.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Miroir par rapport à quoi ?

M. le Pr COCHAT, Président.- On est en train de regarder justement. Ce n'est que PD-L1.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il y a une restriction d'indication, donc de toute façon, l'AMM, ce n'est que pour les patients n'exprimant pas PD-L1. ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est que PD-L1, donc il n'y a pas de miroir.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi vous voulez insuffisant V ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Parce qu'on a un niveau de démonstration qui est...

Propos inaudibles

Un intervenant, membre de la CT.- Pour vous la pointe de discussion est autour du critère de jugement ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il y a un effet modeste sur la survie sans progression, dont on sait que ce n'est un bon indicateur dans les...

M. le Pr COCHAT, Président.- Et pas de résultats concrets sur la survie globale.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le test d'interaction étant significatif sur la PFS, pour moi, cela veut dire qu'on est tout de même autorisé à regarder l'estimation de l'effet sur les seuls PD-L1 inférieurs à 1 %. Le HR en PFS, il est à 0,66. De dire qu'il n'y a pas d'effet du tout, je trouve cela un peu excessif parce que l'on a tout de même des éléments.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Sur la mortalité il n'y a pas d'effet. Ce n'est pas sur la PFS qu'il n'y a pas d'effet.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, C'est sur la mortalité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais des CCE positifs sur la PFS, et négatif sur la mortalité, on en a beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Même en première ligne ça ne te gêne pas ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne vais pas leur donner une ASMR III, mais de là à passer à un SMR insuffisant, cela me semble excessif.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est l'intérêt de la discussion. Je relate ce qu'on avait proposé. On hésitait entre SMRI ou si pas SMRI, un faible V, mais on peut tout à fait discuter autre chose. Je suis sensible à ce que tu dis, parce que ce n'est pas dans tes habitudes de dire ça. Je suis très sensible à ce que tu dis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On avait identifié une population cible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, Michel.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est clair. Ce qu'il faut se dire c'est que la restriction d'indication sert à éviter un traitement inutile à des patients qui n'ont pas l'air d'en bénéficier. La problématique, c'est si jamais l'OS d'un suivi 0.42.55 enregistrement 3 bien significatif et qu'il n'y a pas d'interaction sur l'OS. Parce que pour l'instant, il n'y a absolument aucune interaction sur l'OS, mais de toute façon, il n'y a pas d'effet statistiquement significatif sur...

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce qui me gêne un peu. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour ne pas jeter le bébé avec l'eau du bain, on a déjà eu des situations identiques dans d'autres carcinomes, en particulier le poumon. Là, on a une bi-immunothérapie qui est mieux tolérée que la bi-immunothérapie nivolumab et ipilimumab. C'est vrai, il n'y a pas eu de comparaison, mais quand on voit le niveau d'évènements indésirables 3-4, on a tout de même quelques arguments indirects. Surtout, il y a un différentiel de survie sans progression et la mortalité n'est pas mature.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- La mortalité, ils sont à l'analyse finale parce qu'ils avaient prévu 300 décès, et qu'on les a déjà.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- D'accord. Ça, ça change. Donc Clara, tu considères que la mortalité ne sera jamais positive ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'en sait rien, mais là c'est l'analyse finale.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Normalement, ils s'arrêtaient à 300 décès et ils ont leurs 300 décès. Je ne sais pas comment le prendre. Si on continue les analyses de suivi, l'analyse finale, c'était à 300 décès et elle est faite. Le reste ce sera une analyse de suivi.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je retire ce que je voulais dire parce que je me proposais de dire on fait quelque chose en attendant le suivi des détails.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce point d'atteinte de la mortalité est tout de même important.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Il y a beaucoup de données manquantes. On a l'impression qu'il y a plein de censure sur les courbes de survie précoce. Je me trompe ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je pense que les courbes de censure précoce sont liées à l'interruption de traitement qui a été assez longue entre la phase II et la phase III. Tu dois avoir une partie des patients pour lesquels il y a un suivi relativement long, et une partie des patients pour lesquels le suivi est plus court. Mais a priori, pour moi, je ne les ai pas sous les yeux, ce sont des censures liées à la date de point.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est bizarre comme le schéma expérimental.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non, c'est un essai simulé 0.45.24 enregistrement 3. Ils avaient prévu 400 patients, d'attendre d'avoir 180 événements. Effectivement, le temps d'avoir ces événements, tu as un arrêt des inclusions. Une fois que tu as les événements, tu testes le critère de jugement principal et tu décides *go* ou *no go* si tu poursuis vers la phase III. Et si tu poursuis vers la phase III, tu inclus 300 patients supplémentaires. Par contre, tes hypothèses sont modifiées et tu réduis tes risques statistiques, tu réduis le risque alpha, tu réduis le risque d'état.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je comprends. Cela veut dire qu'ils avaient des hypothèses de bénéfices sur la mortalité qui étaient supérieures à ce qu'on observe, si je comprends bien, et si je comprends bien aussi, la durée de suivi dans la phase II était inférieure à la durée de suivi dans la phase III ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non, justement, les patients de phase II continuent à être suivis. Eux ont une phase de suivi qui est très longue. Par contre, les 300 patients supplémentaires qui ont été inclus pendant la phase III ont été inclus, avec une période de suivi qui est plus courte.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, bien sûr, je comprends. OK.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est ce qui te donne l'impression que dans tes courbes, dans tes censures, tu as deux espaces de censure : une première tardive, un premier bloc de censures tardives qui est lié aux 400 patients inclus pendant la phase II, et une plus précoce qui correspond aux 300 patients inclus pendant la phase III.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- OK.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce qu'on n'aura pas, ce sont des données plus tardives pour ce deuxième chaland de patients en phase III ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Si, possible. Je ne sais pas s'ils continuent le suivi, mais normalement, inaudible 0.47.03 enregistrement 3 est terminé. On peut toujours attendre que tous les patients décèdent, mais au regard de l'hypothèse qui était un *hazard ratio* de, je ne sais plus, je n'ai plus sous les yeux la puissance qui avait été calculée pour la mortalité, le calcul de puissance qui avait été fait, ils estimaient que les données étaient matures à partir de 300 patients et là, on est déjà à plus de 300.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'a pas parlé du fait qu'il n'y a pas de données chez l'adolescent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Juste un complément d'information sur la population adolescente. En effet, aucun patient âgé de 12 ans et plus, adolescent n'a été inclus, comme c'était déjà le cas pour les autres immunothérapies qui sont indiquées chez l'adolescent. C'était déjà fait par l'extrapolation des données chez l'adulte. C'est compliqué d'inclure des patients dans le sens parce qu'il y en a très peu. Ce qui avait été fait avant, c'était une extrapolation sur les données adultes.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Clémence.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- C'était juste pour dire que cet essai, qui montre un bénéfice, en survie sans progression, pour moi, c'est déjà quelque chose de très important. On a bien compris tout ce que vous venez de dire, et qu'il n'y a pas d'élément, hélas, sur la survie globale. Après, ils font ce qu'ils voudront s'ils veulent surveiller la survie globale. Mais la survie sans progression améliorée chez les patients qui ont un cancer, un mélanome, avec la thérapie dans un certain sous-groupe, pour moi c'est important, je ne me pose même pas la question. Après, chacun peut réfléchir. Je n'ai pas trop compris le souhait du Bureau de réfléchir sur l'insuffisant. Pour moi cette démonstration est claire, et une PFS retardée, la progression, c'est important pour moi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Peut-être qu'on n'a pas suffisamment fait cette nuance, survie sans progression et survie globale. Je suis d'accord avec toi. Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je voulais savoir si le deuxième, le relatlimab était évalué dans l'indication hormonothérapie et si éventuellement il sera disponible.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je n'ai pas trouvé. J'ai regardé, pour l'instant, il est essentiellement testé en association avec le nivolumab.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Donc dans l'indication. Si on n'a pas celui-là, il y a éventuellement une perte de chance pour les PD-L1 négatifs ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui sur la base des données de la survie sans progression, effectivement, il y a une amélioration qui est démontrée en population globale et sur la population qui n'exprime pas PD-L1. C'est une amélioration de la PFS qui est à mettre en regard du surcroît de toxicité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce que tu as dit tout à l'heure.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Après, c'est inaudible 0.50.07 habituel de l'inhibiteur de la l'anu 0.50.09 enregistrement 3 *check point* qui sont fréquentes, mais maîtrisées dans une certaine mesure. On a tout de même 45 % des patients qui ont des toxicités de grade 3-4, soit un peu plus de 10 % par rapport à ceux qui prenaient le nivolumab seul.

M. le Pr COCHAT, Président.- Clémence, je reviens vers toi. Cela ne te fait pas revenir sur ta prise de position ?

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Non.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Si je comprends bien, on est sur une définition de PFS dans le mélanome, un peu comme dans les autres cancers, avec les mêmes limites, sur l'extrapolation sur la survie globale, en l'absence de substitution d'un critère sur l'autre, surestimation de l'effet de la PFS vers l'OS ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- La *surrogatie* de la PFS pour l'OS...

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Surestimation ou sous-estimation, on ne sait pas. C'est vrai que l'OS est toujours une information importante quand on veut, mais de retarder une progression, cela reste quelque chose d'important.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Inaudible 0.51.13 enregistrement 3 progression de l'OS, quel est le bénéfice pour le patient ?

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Il y en a beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- En termes de qualité de vie, mais qui n'est pas non plus quantifié. On marche un peu sur des œufs, je suis d'accord avec toi, Mais tout de même, étant donné les effets secondaires et l'absence de données sur la qualité de vie, c'est difficile finalement de se prononcer sur le bénéfice de cette PFS. J'entends bien et je suis sensible à l'argument.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Ce sont des patients métastatiques inopérables, etc. Ce sont des patients très graves. Ce n'est pas des mélanomes traitables.

La deuxième chose, c'est qu'il y a la possibilité chez ces patients, quand ils ont répondu à une immunothérapie, de leur faire les anti-BRAF et des anti-MEK *per os*, avec des effets qui se combinent. Elle l'a dit dans son rapport. Il y a souvent quelque chose après l'immunothérapie chez ces patients. L'immunothérapie n'est pas là que pour obtenir à elle seule un bénéfice en survie. C'est aussi la porte ouverte pour continuer, quand la tumeur a régressé en volume, de donner les anti-BRAF et des anti-MEK *per os* qui sont indiqués dans le mélanome métastatique.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Un chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste vous préciser que nous jugeons dans le dossier une association bithérapie versus une monothérapie versus l'OPDIVO. On a une autre association YERVOY plus OPDIVO qui a été jugée versus OPDIVO qu'avait elle aussi démontré un gain au SSP et pas de gain en OS, mais elle a été un peu pénalisée pour la toxicité. La commission lui a attribué un SMR important et une ASMR IV, bien qu'il y ait ce delta SSP, mais il y a cet aspect de toxicité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Précision importante, il n'y a pas de comparaison, je suis d'accord, mais la toxicité d'OPDIVO-YERVOY était-elle du même ordre que celle qu'on a ici ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non, elle est plus importante, il me semble.

M. le Pr COCHAT, Président.- Laquelle OPDIVO et YERVOY ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui OPDIVO et YERVOY.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, je propose qu'on vote. Qu'en dit le chef de projet sur la restriction d'indication ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pour la restriction c'était une question par rapport au périmètre, si on s'alignait par rapport à ce qui avait été fait pour OPDIVO et YERVOY, et par rapport aux critères d'inclusion que l'on a dans l'étude d'habitude pour OPDUALAG, restreint-on aux patients ECOG 0 ou 1 ? Y a-t-il aussi le statut BRAF non muté ? Les patients ne présentant pas de métastases cérébrales actives ? Il y a aussi la dernière restriction : une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalente. Le patient ECOG 0-1, et les patients ne présentant pas de métastase cérébrale, c'est basé sur les critères d'inclusion de l'étude que l'on retrouve. Ce sont les critères qui étaient de non-inclusions dans l'autre étude aussi pour OPDUALAG.

M. le Pr COCHAT, Président.- A priori, c'est oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour le statut BRAF, c'est vrai que cela a évolué. Lors de l'évaluation d'OPDIVO et YERVOY, il y avait la stratégie thérapeutique qui préférait des anti-BRAF anti-MEK pour ce type de patients avec un BRAF muté. Mais les stratégies thérapeutiques ont évolué maintenant. Les immunothérapies sont aussi bien indiquées en

première ligne chez ces patients. Cette restriction ne serait pas forcément applicable aujourd'hui pour le dossier OPDUALAG.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- De même, l'histoire de la réanimation, je ne vois pas. Ça peut être justifié pour OPDIVO et YERVOY, mais pas pour celui-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Au niveau des effets secondaires, Clara ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Combien y a-t-il eu de patients en réa ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Trois ?

Un chef de projet pour la HAS.- On n'a pas l'information du laboratoire. On n'a pas encore reçu l'information, ce n'est pas quelque chose qui était mis en avant dans le rapport d'étude comparé à OPDIVO et YERVOY où on avait l'information. C'était un patient sur deux qui se retrouvait en réanimation.

M. le Pr COCHAT, Président.- On retiendrait les critères, les restrictions 1 et 3. ECOG, tu ne le mettrais pas ? Oui, mais on n'a pas les données SyM. Le problème, c'est qu'on n'a pas les données. C'est l'éternel problème des inclusions ECOG qui sont vraiment la caricature des essais cliniques par rapport à la vie réelle. C'est embêtant dans la mesure où on n'a pas les données. Je suis toujours gêné vis-à-vis de ça. Cela m'agace, mais je suis gêné pour élargir au-delà de ECOG 0-1.

Je propose qu'on maintienne les restrictions 1 et 3, si vous êtes d'accord. Du coup, cela oblige à faire en miroir.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- 1, c'était le statut BRAF ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est patients ECOG 0-1 et ne présentent pas de métastase cérébrale active. On ne prend pas le statut BRAF ni la réa.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Excusez-moi pour l'expression de l'ASMR, le laboratoire sollicite une ASMR IV versus nivolumab par rapport à l'existence des autres comparateurs de la stratégie thérapeutique. Que souhaitez-vous faire pour l'expression de cette ASMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Plutôt dans la strate, non ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans la mesure où nous avons des données d'un essai randomisé vers le comparateur, je trouve que c'est plus logique de donner l'ASMR versus nouveau 0.57.46 enregistrement 3.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, c'est la règle que l'on suit d'habitude, donc je suis d'accord avec toi.

Une cheffe de projet pour la HAS.- La seule problématique, ça va être le positionnement des monothérapies et des bithérapies déjà existantes par rapport à celle-ci. Je crois qu'on a OPDIVO et YERVOY qui est exprimée dans la stratégie thérapeutique et nous avons les monothérapies d'immunothérapie qui seront exprimées, je crois aussi, dans la stratégie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Peut-on juste vérifier ce point ? Comment étaient faits les autres ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les autres étaient tous exprimés par rapport à la stratégie thérapeutique. Les monothérapies d'immunothérapie qui sont arrivées en 2016 et 2017, c'était versus chimiothérapie, cela se comprend. OPDIVO et YERVOY ont été exprimés aussi dans la stratégie thérapeutique. Donc c'est à prendre en compte.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est comme c'était un V.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Un V dans la strate, oui, en effet.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour OPDIVO et YERVOY, on avait quoi comme comparateur ?

Un chef de projet, pour la HAS.- OPDIVO seul. Comme c'était inscrit, on l'a mis dans la strate.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- L'association était versus YERVOY. Pour OPDIVO et YERVOY, la courbe d'étude d'inscription, c'était une étude nivolumab en monothérapie versus ipilimumab en monothérapie, et l'association OPDIVO et YERVOY versus YERVOY en monothérapie qui n'est pas utilisé en pratique courante.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était un bon argument pour le mettre dans la strate. Alors que là, on a un peu moins d'arguments. Il y a deux logiques différentes. Il y a la logique d'aligner nos évaluations par rapport aux autres traitements, qui est une logique assez discutable dans le contexte, quand on a un comparateur. Je suis plutôt de l'avis d'Etienne.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- OPDIVO en monothérapie, dernier élément, Pierre, c'est une ASMR III dans la stratégie qu'il a eue en 2016.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut raisonner en termes de données que l'on a. Là, on a des données d'un essai clinique versus le nivolumab seul. On ne sait pas ce que ça fait par rapport aux autres.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est une question de logique avec nous-mêmes, on le fait toujours vis-à-vis du comparateur. Tant pis si nous ne sommes pas alignés sur les autres, je pense qu'il faut le faire versus le comparateur.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Juste un dernier élément, si vous êtes d'accord, on précisera dans la place, dans la stratégie, qu'il n'est pas possible de le positionner par rapport à OPDIVO et YERVOY.

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

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il y a le pembrolizumab aussi, non ? Je suis d'accord aussi que c'est versus nivolumab et point barre. De toute façon, les stratégies de 2016, c'est un tiers.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument, en plus. OK, on y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour le niveau de SMR, il y a 10 voix pour important, 10 voix pour modéré et 1 voix pour faible. Pour le niveau d'ASMR, 17 voix pour le niveau IV, 4 pour le niveau V. Et 21 voix pour le miroir insuffisant. On a égalité sur le SMR, donc c'est la voix du président.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc le président. J'avais dit important.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela fait 11 : 10 modéré, plus 1 faible, ça fait 11.

M. le Pr COCHAT, Président.- Un instant. Nous sommes obligés de revoter le SMR parce qu'il y a 1 faible qui pose problème. Il faut que l'on revote. Par contre, il faut revoter entre important ou modéré, pas de faible. Je ne sais plus qui a voté faible, mais celui ou celle qui a voté faible ne peut pas revoter faible.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, il y a 12 voix pour modéré et 9 voix pour important.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est intéressant. C'est donc SMR modéré, ASMR IV. Très bien.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

BRM	8	l'OS d'un suivi	11
cyclative	4	pomless	8
d'anu	6, 7	simuleless	11
l'anu	6, 13	soumission	9

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