



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 janvier 2024

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. Audition - Inscription - OPDUALAG

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à OPDUALAG. C'est une audition. Le laboratoire est-il là ? Nous sommes un peu en avance, mais nous les faisons entrer et nous voyons s'ils sont au complet.

(Mme Angélique Ruze, Mme le Pr Caroline Robert et Mme Christelle Rossey rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour. Nous sommes un peu en avance. Êtes-vous au complet ? Pouvons-nous faire le point des personnes présentes pour BMS ?

Mme RUZE.- Je suis Angélique Ruze, Directeur de l'accès au marché. Vous devez avoir Madame Rossey et le Professeur Caroline Robert.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous sommes en avance. Pouvons-nous commencer malgré tout ?

Mme RUZE.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons revoir ensemble OPDUALAG qui va nous être présenté par le chef de projet. Vous aurez ensuite quinze minutes précises pour votre présentation, puis nous aurons dix minutes tout aussi précises pour échanger si c'est nécessaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous prélevons le laboratoire BMS dans le cadre de l'audition concernant la spécialité OPDUALAG, à base de nivolumab et relatlimab. Pour rappel, lors de la commission du 22 novembre 2023, la commission a voté un SMR modéré et une ASMR de niveau IV versus nivolumab dans le sous-groupe de patients suivant : en première ligne de traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 % avec un score ECOG 0 ou 1 et ne présentant pas de métastase cérébrale active. Prenant en compte :

- une démonstration de supériorité de l'association nivolumab-relatlimab par rapport au nivolumab seul en termes de survie sans progression avec un HR de 0,75 et une estimation ponctuelle de la différence absolue sur les médianes de 5,49 mois dans une étude de phase 3 randomisée en double aveugle ;
- des résultats en survie sans progression suggérant une hétérogénéité de l'effet du traitement selon le niveau de PD-L1 en faveur du sous-groupe de patients dont les tumeurs ont une expression PD-L1 inférieure à 1 % qui correspond à la population AMM ;
- d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent, et en effet, l'étude de phase 3 n'inclut aucun adolescent et les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ;
- un profil de tolérance notamment marqué par un surcroît des EI de grades 3-4 et des EI graves ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires dont la qualité de vie ;
- l'absence de données comparatives par rapport à l'association nivolumab-ipilimumab, donc OPDIVO-YERVOY et ainsi l'impossibilité de définir la place précise du traitement OPDUALAG par rapport à cette association ;

vous avez convenu d'une ASMR IV versus nivolumab.

Je laisse la parole au laboratoire.

Mme RUZE. Je suis Angélique Ruze, Directeur accès au marché pour BRISTOL MAYERS SQUIBB. Je suis accompagnée de ma collègue Christelle Rossey qui est Directeur médical oncodermatologie et du Professeur Caroline Robert, chef du service d'oncodermatologie à l'Institut Gustave Roussy. Nous vous remercions de nous donner la possibilité de venir échanger ce matin sur OPDUALAG, une association fixe de nivolumab + relatlimab dans le traitement de première ligne du mélanome avancé.

Au cours de cette audition, nous souhaiterions revenir sur le niveau de SMR qui a été évalué par la commission, considéré comme modéré pour cette association fixe, en partageant notamment avec le Professeur Caroline Robert la vision clinique du rapport bénéfice/risque et la place d'intérêt dans la stratégie thérapeutique de cette association. En effet, nous espérons que ces éléments vous permettront d'octroyer un SMR important, condition impérative pour rendre cette association disponible en pratique pour tous les hôpitaux. Je laisse la parole au Professeur Robert qui va revenir sur ces différents éléments.

Mme le Pr ROBERT. Merci beaucoup. Bonjour à tous. Je dirige le service de dermatologie à Gustave Roussy où je m'occupe essentiellement des patients atteints de mélanome. Je m'occupe de beaucoup d'essais cliniques depuis une quinzaine d'années, essentiellement chez les patients atteints de mélanome métastatique. Je dirige également une équipe de recherche au sein d'une unité INSERM pour essayer de comprendre les mécanismes de résistance.

Je voudrais vous faire entrer dans le paysage thérapeutique du mélanome et surtout ce que nous vivons depuis un peu plus de 10 ans. Avant 2011, pour traiter ces patients, nous n'avions que les chimiothérapies cytotoxiques, qui en gros ne marchaient pas. Nous avions une survie médiane, pour les patients atteints d'un mélanome métastatique, qui était de moins de 1 an. Premier progrès immense, à peu près en même temps, en 2011, nous avons accès d'une part à une immunothérapie, qui est le premier blocage du point de contrôle immunitaire — l'ipilimumab, qui bloque le récepteur CTLA-4 — et pour les patients avec mutation de BRAF dans leur mélanome — c'est la moitié de nos patients — la thérapie ciblée anti-BRAF, la première, le vémurafenib.

Avec l'immunothérapie, on a des réponses peu fréquentes — 15 % — mais qui sont durables. Avec la thérapie ciblée anti-BRAF, on a des réponses fréquentes — 50 % — mais une durée médiane de réponse de 6 mois.

Le deuxième progrès immense arrivé sur le marché en 2014 est l'avènement des anti-PD-1. On a l'autre point de blocage du point de contrôle immunitaire qui est bloqué, PD-1, avec des réponses de 40 % et des réponses durables. Comme vous le savez, cela a été bien au-delà du mélanome. Les anti-PD-1 étaient une vraie révolution et ils peuvent être combinés à la première immunothérapie, l'ipilimumab.

Cette combinaison ipilimumab + nivolumab, une combinaison qui n'a pas été vraiment comparée d'une façon classique à l'anti-PD-1, a des taux de réponse autour de 50 % à 60 %, peut-être un peu plus que les anti-PD-1, des réponses durables, mais une toxicité qui est un vrai frein à son utilisation puisqu'avec les anti-PD-1 on est autour de 15 % d'effets secondaires de grades 3 et 4 de type immunologique et avec l'anti-PD-1 et l'anti CTLA-4 combinés, on est à 60 %.

On ne peut pas donner cette combinaison à tout le monde et on réfléchit à deux fois avant de la proposer. Il y a aussi le progrès des thérapies ciblées, parce qu'on combine anti-BRAF et anti-MEK donc on a augmenté encore notre taux de réponse, mais on est toujours confronté à des résistances.

En gros, avec les thérapies ciblées, on ne peut jamais arrêter le traitement, et quand les résistances arrivent c'est très difficile et on n'a pas vraiment le temps de changer, alors qu'avec les immunothérapies, on peut parfois arrêter le traitement et on a des patients qui sont guéris, on commence à oser le dire.

On arrive aujourd'hui avec cette nouvelle double immunothérapie, qui bloque PD-1 plus LAG-3 et qui a été comparée à l'anti-PD-1, et a démontré une efficacité alors que d'autres essais de phase 3 n'ont pas montré d'augmentation d'efficacité par rapport à un anti-PD-1, que ce soit le nivolumab dans l'essai qui a comparé une forme pégylé de l'interleukine 2, avec bempegaldesleukin + nivolumab versus nivolumab (essai négatif), ou un autre essai qui a essayé de se comparer à anti-PD-1, qui est le pembrolizumab, qui est vraiment le jumeau du nivolumab, un essai encore négatif quand on a essayé de combiner le lenvatinib avec un multikinase inhibiteur. Le lenvatinib + pembrolizumab versus pembrolizumab est un autre essai négatif.

Aujourd'hui, nous n'avons pas une seule étude qui ait pu démontrer une augmentation de l'efficacité par rapport à un anti-PD-1, sauf l'étude RELATIVITY dont nous allons parler. Le mécanisme scientifique pour combiner ces deux anticorps, c'est que tout comme PD-1, LAG-3 est exprimé sur les lymphocytes quand ils sont très activés et quand ils sont vers leur voie d'épuisement, d'exhaustion lymphocytaire. Quand les lymphocytes sont vraiment au bout du rouleau, il y a beaucoup d'expression de PD-1 et de LAG-3 qui interagissent avec leurs ligands respectifs et qui vont aboutir à une inactivation des lymphocytes. On bloque donc ces points de contrôle négatifs.

Le fait de combiner ces deux anticorps repose sur le fait qu'ils vont agir sur des signaux différents. Ce sont des interactions différentes, ils n'ont pas les mêmes ligands, donc on

pouvait espérer, en les combinant, avoir un effet additif ou synergique parce qu'ils n'agissent pas sur les mêmes voies.

En préclinique, in vitro, chez les animaux et dans les essais de phase 1, voici le petit schéma qui montre les sites d'action de ces anticorps. Ce petit schéma montre le lymphocyte lorsqu'il est complètement stimulé, épuisé, qu'il va exprimer ses ligands et qu'il va faire qu'il ne fonctionne plus, et quand on les bloque, on bloque les interactions, celles de PD-1 avec ses ligands PD-L1/PD-L2 ou celles de LAG-3 avec son ligand, le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, et on va réactiver le lymphocyte.

Les premiers résultats précliniques et les études de phase 1 ont montré que cette association anti-PD-1 + anti-LAG-3 était efficace alors que l'anti-LAG 3 tout seul avait peu d'efficacité. Cette combinaison a été testée par rapport au nivolumab dans cet essai RELATIVITY-047 avec un essai de phase 3, une randomisation 1 sur 1, nivolumab + relatlimab par rapport au nivolumab seul, avec un critère de jugement principal qui est la survie sans progression, une évaluation faite par un comité indépendant centralisé, et des critères secondaires de survie globale, de taux de réponse globale et durée de réponse, les critères secondaires habituels.

Il y avait une stratification sur l'expression de PD-L1, sur l'expression de LAG-3 et sur le stade du mélanome.

Vous connaissez les résultats.

L'étude est positive. Elle a montré un bénéfice significatif et cliniquement pertinent sur la survie sans progression, le critère principal, par rapport au nivolumab. Vous voyez les résultats, avec un hazard ratio de 0,75 sur la population en ITT, avec des survies sans progression médianes de 10,2 mois versus 4,63 mois. En survie globale, on n'a pas atteint la significativité, mais il y a une forte tendance en faveur de la combinaison avec une survie médiane globale qui n'est pas atteinte après un suivi de 19 mois alors qu'avec le nivolumab on est à 34 mois. Sur la population de l'AMM — je vous rappelle qu'on avait stratifié sur l'expression de PD-L1 — on a un hazard ratio qui est encore meilleur, à 0,66, chez les patients dont le mélanome exprime peu le ligand PD-L1.

Ce qui est important à considérer évidemment, compte tenu de ce que je vous ai dit avec la toxicité de ces immunothérapies, c'est de voir comment cette combinaison est tolérée. On sait qu'avec nos anti-PD-1 seuls, on est autour de 15 % d'effets secondaires de grades 3 et 4 liés au traitement. Ici, dans cet essai, c'est 12 %, et avec la combinaison on est à 22 %.

C'est une augmentation qui existe mais, du côté des médecins, cette addition de quelques pour cent d'effets secondaires ne nous paraît pas très difficile à prendre en charge. Ce sont des effets secondaires dans le même spectre que ceux qu'on connaissait avec les anti-PD-1, qu'on a appris à gérer, et qui sont sans aucune commune mesure avec le taux d'effets secondaires que l'on a avec la combinaison [inaudible – audio 1 – coupure son - 0:23:24] nivolumab. D'une part, c'est une combinaison qui a montré qu'elle était plus efficace que l'anti-PD-1 et en plus, la toxicité nous paraît relativement gérable.

Nous sommes maintenant, dans la communauté des médecins qui s'occupent du mélanome, à avoir la connaissance d'une combinaison qui a démontré une efficacité statistiquement significative par rapport à notre référence, un anti-PD-1, dont la tolérance nous paraît acceptable. Le rapport bénéfice/risque est donc vraiment très important pour nous. Je voudrais rappeler que c'est la première et la seule étude jusqu'à présent ayant montré un bénéfice par rapport à nivolumab, qui est le traitement de référence.

Nous aimerions pouvoir proposer cette combinaison à nos patients qui sont PD-L1 négatifs. On a bien vu que sur cette sous-population, il y avait une efficacité encore plus importante de cette combinaison, et cela nous paraît être quelque chose d'important à proposer à nos patients étant donné ces résultats.

J'ai fini, je suis disponible pour répondre à vos questions si vous en avez.

Mme RUZE.- Pour conclure, nous souhaitons partager notre réflexion de la traduction de ces différents éléments dans le niveau de SMR au regard des alternatives existantes. Vous l'avez compris, OPDUALAG, pour les patients PD-L1 inférieurs à 1 % en première ligne du mélanome avancé, est une nouvelle alternative d'intérêt pour ces patients. Au regard du rapport efficacité/effets indésirables importants, OPDUALAG nous semble mériter un SMR important, au même titre que les immunothérapies en monothérapie ou en association disponibles en première ligne dans le mélanome avancé.

OPDUALAG a fait sa démonstration de supériorité du point de vue du bénéfice clinique versus OPDIVO, qui a obtenu un SMR important et une ASMR III, avec un profil de tolérance acceptable pour cette combinaison.

Enfin, un niveau de SMR important nous permettrait de garantir un accès équitable et homogène en pratique sur l'ensemble du territoire.

Nous vous remercions. Nous sommes à votre entière disposition pour répondre à vos éventuelles questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons une première question de Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les tailles d'effet dans les deux sous-populations, PD-L1 positif et PD-L1 négatif. Si je comprends bien, il n'y a pas d'effet, ou un effet infestatistique, chez les PD-L1 supérieurs à 1 %.

Par contre, dans les PD-L1 inférieurs à 1 %, il y a un effet statistiquement significatif. Quand on regarde les médianes de SSP, les différentiels dans le sous-groupe de moins de 1 % sont beaucoup moindres que dans le tout-venant.

Ma première question est la suivante. Comment explique-t-on que cela ne marche pas, ou moins bien, chez les PD-L1 supérieurs à 1 % alors qu'on a quand même un anticorps PD-L1 ?

Deuxièmement, quelle est la taille de l'effet dans le sous-groupe d'intérêt, c'est-à-dire les PD-L1 inférieurs à 1 % ?

Mme le Pr ROBERT.- Je peux répondre pour la première partie de la question. Pourquoi est-ce que cela marche mieux chez les PD-L1 négatifs ? On sait que lorsqu'on a PD-L1 fortement exprimé, notre anticorps anti-PD-1 marche assez bien. Là, on regarde un effet relatif par rapport à quelque chose qui est déjà efficace, donc c'est un différentiel. Cela me paraît assez logique.

On aurait pu s'attendre aussi à ce que LAG-3 joue un rôle mais cela n'a pas été démontré. Ce qu'on peut se dire, c'est que lorsqu'on a PD-L1 fortement exprimé, on a un anti-PD-1 qui déploie déjà son effet, et que quand il n'y a pas beaucoup de PD-L1, LAG-3 va jouer un rôle plus important. Est-ce que je suis claire ?

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

Mme le Pr ROBERT.- Pour l'intensité de l'effet dans les deux populations, vous devez avoir les détails des chiffres, Christelle.

Mme ROSSEY.- Tout à fait. Le p value est de 0,03 pour le sous-groupe de patients PD-L1 inférieur à 1 %, ce qui fait que ce test d'interaction a montré une hétérogénéité spécifiquement sur ce sous-groupe, et d'un point de vue statistique, c'est tout à fait analysable et donc en faveur de l'association nivolumab + relatlimab versus la monothérapie de nivolumab.

Mme le Pr ROBERT.- Du point de vue du médecin, nous aurons l'évaluation de l'expression de PD-L1. Si c'est fortement exprimé, on va se dire « peut-être qu'un anti-PD-1 suffit », et si ce n'est pas exprimé, nous nous dirons « nous avons vraiment besoin de la combinaison, parce qu'on a beaucoup moins de chance que notre anti-PD-1 soit efficace ».

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Au-delà du p, je voulais revenir sur le différentiel. Puisqu'on discute d'un SMR modeste versus important, en termes de taille d'effet, dans le sous-groupe moins de 1 %, le différentiel en SSP est beaucoup moins important.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il est de 3 mois à peu près.

Mme ROSSEY.- En médiane de survie, on est à 6,37 mois pour l'association nivolumab + relatlimab versus 2,92 mois pour la monothérapie de nivolumab. On double cette médiane d'OS avec l'association fixe nivolumab + relatlimab.

Mme le Pr ROBERT.- Sur le plan médical, cela veut dire quelque chose de reculer la survie sans progression, parce qu'une fois que notre malade va progresser sous immunothérapie, que va-t-on lui proposer ? On n'a rien. On a envie de reculer le plus possible ce moment où les patients vont progresser. Cela veut dire quelque chose. Là, on est sur des médianes, mais on sait que pour certains patients, cela va faire plus et cela a de la valeur. C'est important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Entendu, merci. Julien Peron ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. J'aurais une question pour bien comprendre pourquoi l'association ipilimumab-nivolumab n'est pas retenue dans votre raisonnement ou dans le bras comparateur de l'étude, en sachant que dans l'essai à trois bras qui a étudié l'ipilimumab-nivolumab, il y avait au final, en tout cas en regardant de loin, une

démonstration en termes d'ampleur d'effet, même si au niveau méthodologique c'était moins bien, qui était à peu près du même ordre d'idée, c'est-à-dire une PFS améliorée, une tendance sur la survie globale mais non statistiquement significative, et une surtoxicité.

Du coup, au niveau clinique, si on fait fi de la démonstration méthodologique, comment positionnez-vous les deux associations ? J'aimerais comprendre comment vous raisonnez par rapport à ces deux associations.

Mme le Pr ROBERT.- Je trouve que c'est une très bonne question. Cet essai à trois bras CHECKMATE 067, on le montre, a de plus en plus de suivi et il est très bien. Nous n'arrivons pas à savoir vraiment si ipilimumab-nivolumab est mieux que nivolumab, parce qu'on nous dit que méthodologiquement on ne peut pas le dire, mais si on voulait regarder et si on se disait « tant pis, on regarde quand même », comme vous le dites cela a l'air d'être à peu près les mêmes différences, mais là, on rentre dans un monde de toxicité qui n'a rien à voir.

En donnant ipilimumab-nivolumab à un patient, il faut lui expliquer tout ce à quoi il peut s'attendre comme effets toxiques. Ce n'est pas anodin. 60 % d'effets secondaires, c'est énorme. Il y a des effets qui sont définitifs. Quand on perd la fonction thyroïdienne, bon, encore, on prend le LEVOTHYROX, et d'ailleurs avec l'anti-PD-1 cela peut arriver aussi, mais on va avoir des colites très graves, des hépatites très graves. On ne peut pas donner cette combinaison ipilimumab-nivolumab à tout le monde.

Je sors un peu du sujet, mais on sait que si on a des métastases cérébrales, il faut donner cette combinaison ipilimumab-nivolumab, donc on va prendre ce gros risque parce qu'on sait que cela a été démontré, cela marche. Là, on est dans des populations sans métastases cérébrales, on a une combinaison qui a l'air aussi efficace qu'ipilimumab-nivolumab mais qui est tellement moins toxique qu'on a envie de donner cela à tous nos patients. Nous sommes très frustrés de ne pas pouvoir la donner puisqu'on a la preuve qu'on est plus efficace que l'anti-PD-1 tout seul, et à peine plus toxique. Là, vraiment, le rapport bénéfice/risque change à cause du dénominateur.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dominique Tregoures ?

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je voulais revenir aux effets indésirables. Sur votre slide, il y a un effet indésirable à 22 % et IG à 29 %. Je voulais savoir la différence entre ces deux chiffres.

Mme le Pr ROBERT.- Je ne sais pas, il faut remettre la diapositive. Ce sont ceux liés au traitement.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Justement, j'ai vu que les deux étaient liés au traitement.

Mme le Pr ROBERT.- Oui, c'est l'effet indésirable grave, c'est la façon de les considérer. On essaie d'être comparable. On dit les effets secondaires de grade 3 et 4. C'est ce qu'on utilise pour comparer.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Oui mais je vois que c'est 3 et 4. Ce sont les effets indésirables considérés comme liés au traitement, et l'autre c'est grave et aussi lié au traitement.

Mme le Pr ROBERT.- Oui, ce ne sont pas tout à fait les mêmes chiffres, mais les deux montent un peu. En fait, il faut qu'on se compare. Dans la plupart des essais, pour essayer d'être comparable, on utilise cette gradation 3-4 et dans les effets indésirables graves, il y en a d'autres qui apparaissent parce qu'il y a parfois des hospitalisations, mais cela n'avait pas atteint le grade 3, par exemple. Il y a des choses comme cela.

Cela ne change pas grand-chose. Comme on a envie d'être comparable trans-essai, en général, ce qui est utilisé, ce sont les effets indésirables liés au traitement de grades 3 et 4. Le fait qu'il y en ait un peu plus ne cache pas quelque chose, parce que dans tous les essais, on prenait les effets indésirables graves, cela monterait un peu aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Il n'y a pas d'autre question, a priori. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Je vous souhaite une bonne journée.

(Mme Angélique Ruze, Mme le Pr Caroline Robert et Mme Christelle Rossey quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai trouvé cet échange intéressant. Avez-vous des commentaires ou des questions complémentaires, Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ma question est que pour nivolumab seul dans le mélanome, on avait un SMR important. Là, si nous donnons un SMR modéré alors que l'effet est à peu près équivalent voire supérieur, et en tout cas c'est ce que le laboratoire dit, pourquoi diminuerions-nous le SMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je te rappelle que le vote avait été assez serré la dernière fois.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, je me souviens de cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons une quantité d'effet qui avait été discutée par plusieurs d'entre nous, quand même.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y avait que 3 mois de différence en PFS et il n'y avait pas d'effet significatif en survie. Ils ne l'ont pas montré.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un point majeur.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- La différence a été reconnue par une ASMR IV, aussi, pour répondre à Patrick.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais dans le mélanome, il y a un SMR important et une ASMR IV pour nivolumab.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais Patrick, on est dans la population à PD-1 inférieur à 1 %, c'est-à-dire celle dans laquelle le nivolumab marche le moins.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela posait aussi le problème du comparateur, en fait. Non ? C'est cela qui m'a gênée dans ce qu'elle a dit. J'ai l'impression qu'elle donnait des cordes pour se faire battre en disant que cela ne marchait pas chez les PD-L1 inférieurs à 1 %.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai juste un commentaire. C'est vrai que le vote avait été très partagé la dernière fois. Moi, j'ai noté le rapport efficacité/tolérance. Certes, la taille d'effet est modérée, si je puis dire, mais le rapport efficacité/tolérance est finalement assez bon. C'est ce que je note.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord. Catherine Simonin ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai un problème. Je suis d'accord avec Patrick. Quand on compare un médicament à un autre, on joue sur l'amélioration du service médical rendu, et quand on en a un qui donne une supériorité alors qu'il a déjà un SMR important, pour moi, le SMR important n'est pas discutable.

Par contre, on joue sur l'ASMR, ce qui a été fait, puisqu'il y a eu une ASMR IV versus le précédent qui avait une ASMR III. J'ai un problème d'interprétation. On est en train de comparer sur le SMR, alors que le SMR est le service médical rendu net sans comparatif par rapport à l'essai qui nous est proposé. L'ASMR, c'est la comparaison du service médical rendu versus les comparateurs. Pour moi, c'est un SMR important.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste une précision puisqu'en effet, lors de l'examen, la façon d'exprimer l'ASMR avait été extrêmement discutée, parce qu'il y avait d'une part le comparateur de l'étude qui était le nivolumab, et d'autre part les comparateurs qui eux avaient des ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Je donne un élément de contexte pour revenir sur OPDIVO. Lorsqu'il est arrivé en 2016, comme l'a dit le Professeur Robert, il s'est comparé aux chimiothérapies. C'était une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et c'était des études versus chimiothérapie.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- En effet, pour moi, il y a un bénéfice en survie sans progression qui certes est probablement moindre dans cette population à PD-L1 inférieur à 1 % mais ce n'est pas parce que c'est moindre qu'il n'y a pas d'effet.

Oui, on sait que les immunothérapies marchent mieux quand PD-L1 est élevé, et tant mieux, mais ce n'est pas parce que cela marche moins bien que cela ne marche pas. Je suis plutôt favorable aux dernières remarques pour mettre un SMR important, malgré tout, et je pense que vous l'avez fait la dernière fois, parce qu'il y a un effet de survie sans progression. Si on regarde d'autres patients, cela marche mieux chez d'autres, mais ce n'est pas pour cela que cela ne marche pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie ?

Mme le Dr VIAUX, membre de la CT.- J'ai une petite question. En effet, on décrit bien que cela fonctionne mieux dans une partie de la population. Ne pourrions-nous pas jouer sur cet aspect pour que l'ASMR soit important dans cette population, pour cibler les choses ? Je ne suis pas sûre que ce soit possible au niveau administratif. Finalement, cela se joue là-dessus, sur la question de la population.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais une précision dont j'ai oublié de vous faire part tout à l'heure. L'AMM de cette association-là est déjà dans la population à PD-L1 inférieur à 1 %. C'est la population AMM. Les PD-L1 positifs ne font pas partie de l'AMM de cette association-là. Lors de la commission de novembre, ce périmètre a été un peu plus restreint en ajoutant la notion d'ECOG 0 ou 1 et d'absence de métastase cérébrale active comme cela avait été fait pour OPDIVO-YERVOY. On est déjà dans ce périmètre de PD-L1 inférieur à 1 %.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'entends bien tous les arguments qu'on vient de donner. Je propose que nous revotons. Le vote était serré la dernière fois. Je suis un peu de l'avis du débat lancé par Patrick, je suis plutôt favorable au fait d'upgrader à un SMR important. Nous n'avons pas pris de position au niveau du Bureau. Nous attendions la discussion avec les différents experts, y compris du laboratoire. Je propose que nous passions au vote et nous ne votons que sur le SMR, puisque la requête ne porte que sur le SMR. Nous ne revenons pas sur l'ASMR IV.

Un chef de projet, pour la HAS.- La revendication n'est que sur le SMR. C'est dans le même périmètre que ce qui avait été voté en novembre, donc PD-L1 inférieur à 1 %, ECOG 0 ou 1 et absence de métastases cérébrales actives.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour un SMR important.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est intéressant.