



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 février 2026

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.

Audition - Inscription - OPDIVO 600 mg (CT-21513)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à l'audition d'OPDIVO.

(Angélique Ruzé, le Pr Laurence Albigès, le Pr Joseph Ciccolini et Christelle Rossey rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs dames de BMS. Merci de nous consacrer ce moment pour l'audition d'OPDIVO qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation et nous aurons 10 minutes de discussion avec un minuteur qui sera sur l'écran.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons aujourd'hui le laboratoire BMS pour une audition concernant leur demande de remboursement pour OPDIVO, nivolumab, 600 milligrammes, solution injectable pour administration en sous-cutané. Les indications d'OPDIVO sous-cutané sont celles d'OPDIVO IV dans les tumeurs solides et à condition que la dose recommandée de nivolumab soit de 240 milligrammes toutes les deux semaines et/ou 480 milligrammes toutes les quatre semaines.

L'AMM d'OPDIVO sous-cutané a été obtenue le 26 mai 2025 via la procédure centralisée. La CT a octroyé un SMR insuffisant à OPDIVO sous-cutané. Le laboratoire revendique un SMR identique à celui octroyé par la CT à OPDIVO IV et une ASMR V par rapport à OPDIVO IV, sur la base des données de l'étude CheckMate 571, qui est une étude de non-infériorité en ouvert qui compare le nivolumab sous-cutané à la dose de 1 200 milligrammes toutes les quatre semaines, versus le nivolumab IV à la dose de 3 milligrammes par kilogramme chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique ayant précédemment reçu un traitement systémique.

Maintenant, je laisse la parole aux intervenants du laboratoire.

M^{me} RUZE.- Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs les membres de la Commission, bonjour. Je suis Directeur accès au marché pour Bristol Myers Squibb. Je suis accompagnée de ma collègue Christelle Rossey, Directeur médical oncologie, du Professeur Laurence Albigès, Chef du département d'oncologie médicale à l'IGR et du Professeur Joseph Ciccolini, Professeur de pharmacocinétique clinique à l'AP-HM. Nous vous remercions de nous donner l'opportunité aujourd'hui d'échanger sur OPDIVO forme sous-cutanée, complément de gamme pour OPDIVO dans les indications de l'AMM concernées par la demande de remboursement.

Dans un premier temps, j'aimerais revenir sur les choix appropriés du laboratoire faits pour l'évaluation du passage d'une voie d'administration intraveineuse à une voie sous-cutanée. Les prérequis identifiés pour effectuer cette démonstration sont dans un premier temps une démonstration robuste sur une tumeur, nous parlons ici du cancer du rein. Deuxièmement, une phase III de non-infériorité, comparant la forme OPDIVO sous-cutanée toutes les quatre semaines versus la forme OPDIVO intraveineuse toutes les deux semaines, l'étude CheckMate

67T. Troisièmement, des critères de pharmacocinétique pertinents, ici deux co-critères de jugement principaux pharmacocinétiques : la concentration sérique minimale à l'état d'équilibre et la concentration sérique moyenne à J28.

L'objet de l'audition de ce jour est d'accorder à OPDIVO sous-cutané une place dans la stratégie thérapeutique. Pour cela, nous sollicitons un niveau de SMR identique à celui octroyé à OPDIVO IV pour chacune des indications de l'AMM et une ASMR V pour cette forme sous-cutanée, notamment compte tenu de la démonstration de la non-infériorité sur des critères pharmacocinétiques pour l'évaluation d'une forme sous-cutanée, cet éclairage sera porté par le Professeur Ciccolini ; et les résultats de l'analyse clinique d'OPDIVO sous-cutané, analyse faite par le Professeur Albigès. Je passe tout de suite la parole au Professeur Ciccolini qui va revenir sur la pharmacocinétique.

M. CICCOLINI. - Parfait, merci Madame Ruzé. Bonjour à tous, je fais de la pharmacocinétique, je n'ai absolument pas participé à cette étude, mais je vais discuter certains de ses aspects.

Avant de rentrer dans le détail des concentrations qui ont été comparées, j'aimerais juste revenir sur le *design* de cette étude, qui est basée sur de la recherche de non-infériorité avec la forme sous-cutanée. Pourquoi ce choix ? Parce que, comme vous le savez, lorsqu'on développe une forme d'administration sous-cutanée, notamment des larges molécules, on s'expose à une perte assez notable de biodisponibilité. Le risque principal pour le patient est donc de se retrouver avec des concentrations plasmatiques inférieures à ce à quoi on était en droit d'attendre avec la forme intraveineuse.

Vous allez me dire, mais pourquoi ne fait-on pas une bioéquivalence stricte ? Parce qu'on sait également, avec ces larges molécules, que le *process* de fabrication va modifier la conformation tridimensionnelle des anticorps, va modifier également le taux de glycosylation et que ces modifications sont suffisantes pour entraîner un changement de pharmacocinétique. À telle enseigne que lorsqu'on développe un biosimilaire, par exemple, on ne demande pas de bioéquivalence, alors que c'est la même voie d'administration, on va demander de la biosimilarité clinique.

Voilà pourquoi cette étude a été axée sur de la non-infériorité qui a été statistiquement démontrée sur les deux critères qui étaient évoqués. Quels étaient-ils ? La concentration moyenne sur les 28 premiers jours de l'administration et surtout la concentration résiduelle à l'état d'équilibre. Il faut savoir qu'il n'y a pas vraiment de *guidelines*, pas de recommandations très strictes sur les critères à retenir pour ce genre d'étude de comparaison pharmacocinétique. Si ce n'est qu'avec les thérapies ciblées en général et avec les biothérapies et l'immunothérapie en particulier, le taux résiduel, la concentration minimale, est considéré comme étant le marqueur le plus pertinent pour prédire notamment l'efficacité, puisqu'on estime que le patient doit toujours être au-dessus d'un seuil d'engagement de la cible. Il n'y a rien de mieux que le taux résiduel pour vérifier qu'on est toujours au-dessus d'un seuil minimal.

En ce qui concerne les résultats, je préfère, les commenter sur ce graphique qui va apparaître et qui est beaucoup plus parlant de mon point de vue. Il vous confirme ce qui a été dit : il n'y a pas de non-infériorité et on constate même qu'on va au-delà de la non-infériorité. Les

patients traités par la forme de nivolumab sous-cutané se retrouvent avec des concentrations plasmatiques supérieures à celles qu'on avait observées avec la forme intraveineuse.

Cette différence est-elle étonnante ? Pas tant que ça, par rapport à deux éléments. Le premier, c'est que vous avez tout de même une différence importante dans les posologies entre la forme sous-cutanée et la forme intraveineuse. C'est le cas dès lors que l'on développe une forme sous-cutanée, le laboratoire va augmenter les posologies pour contrebalancer la perte attendue de biodisponibilité dont je parlais précédemment. C'est normal.

Mais là, il y a un cas particulier dans cette étude sur lequel j'aimerais revenir. Au-delà de la différence des voies d'administration et des doses, il y a également une différence sur la fréquence d'administration. On n'a pas du tout comparé les mêmes fréquences d'administration. La voie intraveineuse, c'est tous les quinze jours. La forme sous-cutanée, c'est toutes les quatre semaines. Partant de là, et par rapport à l'impératif du laboratoire sur son critère de montrer une non-infériorité sur un taux résiduel, mais qui va être mesuré deux semaines plus tard comparativement à la forme intraveineuse, vous comprenez que d'une façon presque géométrique, on est obligé d'avoir une concentration supérieure au départ pour rattraper le retard lié au différentiel des fréquences d'administration.

Cette différence d'exposition doit-elle nous inquiéter ? Non, essentiellement parce qu'avec la plupart des immunothérapies de type anti-PD-1, on n'a jamais pu démontrer une relation entre taux plasmatiques élevés, notamment du nivolumab, et la survenue d'une sur-toxicité. Il n'y a pas à attendre une exacerbation des effets secondaires en lien avec cette plus grande exposition.

Le laboratoire est-il fondé à demander une extrapolation d'indication au-delà du seul cancer du rein dont il était question dans cette étude ? Tout à fait. Pourquoi ? Parce qu'encore une fois, avec la totalité des biothérapies et des immunothérapies, aucune étude n'a jamais pu montrer une influence du type tumoral sur la pharmacocinétique et sur les concentrations circulantes en médicaments. C'est resté démontré par cette phase I avec le nivolumab sous-cutané, pour lequel une comparaison a été faite des expositions en fonction des types tumoraux. Comme vous pouvez le constater, les très légères fluctuations que vous voyez correspondent à l'épaisseur du trait de la mesure, puisqu'en pharmacocinétique et en bio-analyse, tout ce que l'on vous sort comme résultat est associé à une précision acceptée de plus ou moins 15 à 20 %.

J'en ai terminé pour ma part, je vais passer la parole au Professeur Albigès et je vous remercie pour votre attention.

Mme ALBIGES. - Merci, Joseph. Je suis oncologue médicale, Chef du département d'oncologie médicale à Gustave Roussy. J'ai par contre été impliquée dans l'étude parce que la France ayant eu une première phase II très large nationale avec le nivolumab dans le cancer du rein que j'avais menée, on a été approché par le laboratoire pour être impliqué dans cette étude et je suis la co-investigatrice principale de l'étude.

Joseph a montré les critères de jugement principaux sur la partie de pharmacocinétique. Je vais revenir sur les éléments cliniques. Quand j'ai été approchée, j'ai dit : « Oui, ça m'intéresse, mais je voudrais qu'on ait un critère de jugement clinique parce qu'en tant qu'oncologue, c'est

ce qui est important ». On avait inclus dans l'étude le taux de réponse objectif comme un critère secondaire hiérarchisé, c'est-à-dire qu'il puisse être analysé au plan statistique. On a démontré qu'il y avait une non-infériorité du nivolumab sous-cutané avec ce taux de réponse de 24 % pour la forme sous-cutanée versus 18,2 % pour la forme intraveineuse.

Il a été souligné la question de la durée de réponse. Je voudrais revenir sur cet élément qui est important. La durée de réponse porte uniquement sur le sous-groupe des patients qui ont été répondeurs. Il s'agit d'un critère secondaire qui est non hiérarchisé et qui, en plus, quelque part, ne présente pas une analyse sur l'ensemble de la population, mais uniquement sur les patients qui sont répondeurs. Pour moi, ce critère secondaire est vraiment à prendre avec des réserves au plan statistique. Au total, la démonstration de non-infériorité sur le critère d'efficacité hiérarchisé est celui qui est pertinent et qui a été atteint dans cette étude.

Le second élément qui a été important, et je peux vous dire que personnellement, j'ai passé beaucoup de temps à le regarder, c'était la question des décès. Effectivement, numériquement, on voit plus de décès dans le bras nivolumab sous-cutané expérimental que dans le bras nivolumab intraveineux. Les deux questions qu'on peut se poser sont : a-t-on une augmentation du nombre de décès qui serait liée à des effets secondaires ? Lorsqu'on prend le temps de regarder les effets indésirables graves liés au traitement ou entraînant l'arrêt du traitement, on ne voit pas de différence entre le bras expérimental sous-cutané et le bras comparateur standard intraveineux.

La deuxième hypothèse, c'est de se dire que peut-être que nos patients ont été insuffisamment traités, qu'il y a un défaut d'activité lié à notre forme expérimentale. Là encore, sur le critère de jugement qui était celui statistiquement *designé* pour l'étude, le taux de réponse, on n'a pas de différence. On a même, numériquement, quelque chose en faveur du bras sous-cutané.

Pour moi, les deux premiers éléments d'analyse ne nous permettent pas de trancher et les résultats d'efficacité et de tolérance sont non inférieurs pour la forme nivolumab sous-cutané.

L'élément d'après, c'est de prendre le temps de regarder nos deux bras de randomisation. C'est là, à mon sens, que l'on trouve la réponse à cette question parce que dans le bras sous-cutané, on avait plus de patients qui avaient des cancers du rein avec des contingents sarcomatoïdes, plus de stade IV, donc des patients métastatiques d'emblée, et surtout je pense que c'est là la vraie différence, en dépit de la randomisation, plus de patients avec des métastases cérébrales. On avait plus de patients métastatiques synchrones et on sait que c'est un facteur pronostique dans le cancer du rein, et également, à droite, plus de patients pré-traités dans le bras nivolumab sous-cutané.

En dépit de la randomisation et de nos à peu près 250 patients par bras, à mon sens, on a plus de facteurs pronostiques défavorables dans le bras nivolumab sous-cutané qui nous permettent de comprendre ces décès.

Lorsque l'on creuse ensuite les causes de décès, on voit que ces décès tombent dans la catégorie « autre », c'est là qu'on a une différence. Quand on les regarde avec beaucoup de granularité, un par un, on ne voit pas de différence sur le type de décès entre nos deux bras. En synthèse, pour moi, nous avons entre nos deux bras une population qui est, au plan

pronostique, un peu plus défavorable dans le bras sous-cutané, qui explique ce différentiel de nombre de décès qui serait, pour moi, non lié à la forme nivolumab sous-cutané.

Le dernier élément, c'est l'évolution de la survie globale. Lorsque cette étude a été présentée pour la première fois, on voyait, et cela a attiré l'attention, un différentiel de survie globale en défaveur du bras expérimental. Avec plus de suivi pour la deuxième analyse, on voit une réduction de ce différentiel, et cela a été demandé par l'EMA pour la dernière analyse, un *hazard ratio* qui continue à évoluer dans le temps avec une réduction de ce différentiel de survie globale.

Au total, il s'agit d'une étude positive de non-infériorité qui répond à une question de modalité d'administration qui est attendue dans la stratégie thérapeutique, lorsque l'on regarde les critères de jugement principaux pharmacocinétiques, mais également les co-critères de taux de réponse. Le nombre de décès a été analysé et, avec plus de *follow-up*, nous montre qu'en réalité, nous avons une évolution favorable qui est rassurante pour notre forme sous-cutanée.

Je ne l'ai pas détaillé quand je me suis présentée, mais à titre personnel, je suis très impliquée dans les associations de patients. Il est évident que la forme sous-cutanée, quelle que soit la classe thérapeutique dont on parle, dans les anticancéreux, mais notamment en immunothérapie, est quelque chose qui est attendu par les patients. Nous le savons, via des études antérieures, l'étude 8-KX dont on a parlé, que les patients préfèrent la forme nivolumab sous-cutanée et que l'ensemble des patients qui sont traités selon cette modalité sont satisfaits. C'est quelque chose qui est important à la fois d'un prisme patient et également dans nos organisations actuelles de traitement.

Je vous remercie pour votre attention.

M^{me} RUZE.- Pour conclure, Bristol Myers Squibb propose pour OPDIVO forme sous-cutanée, pour chacune des indications de l'AMM concernées par la demande, une place dans la stratégie thérapeutique, un SMR identique à celui octroyé à OPDIVO IV et une ASMR V par rapport aux présentations d'OPDIVO IV déjà inscrites. Nous vous remercions pour votre attention et nous nous tenons à disposition pour vos questions.

M. Le Pr COCHAT, président.- Très bien. Merci à vous trois. Je donne la parole à Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, merci. Vous êtes revenue sur la surmortalité qu'on avait vue et qui nous avait un peu ennuyés de la forme sous-cutanée par rapport à la forme IV avec un *HR* qui était à 1,25 sur la première analyse. Vous avez beaucoup mis en avant le fait qu'il y avait des déséquilibres sur les facteurs pronostiques entre les groupes. Avez-vous ajusté justement votre estimation du sur-risque de décès sur ces déséquilibres pronostiques. Puisque, si c'est votre explication, la surmortalité ajustée devrait disparaître ?

M^{me} ALBIGES.- Je ne vais pas vous répondre pour le statisticien côté BMS, par contre, je vais vous répondre en tant que clinicienne. Le critère de jugement principal est le critère de pharmacocinétique, qui est atteint. Ensuite, le co-critère clinique qu'on a rajouté était le taux de réponse, qui est également atteint, pour démontrer la non-infériorité. La survie est un critère secondaire dans cette étude et qui est là parce que c'est important de le rapporter, mais notre étude n'a jamais été *designée* au plan statistique, notamment au nombre de

patients, pour pouvoir répondre à la survie. Cette étude, au plan de la démonstration qui était attendue en termes de pharmacocinétique et de taux de réponse, puisqu'on avait rajouté un critère clinique, atteint son objectif.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'était pas ma question. C'est parce que vous avez beaucoup insisté sur le détail des causes de décès. L'une des explications étant le déséquilibre sur les facteurs pronostiques, il me semblait possible et assez aisé de nous convaincre qu'une fois ajustée sur ces facteurs pronostiques potentiellement déséquilibrés entre les bras, la surmortalité disparaissait. C'est juste ça. Je vous remercie de votre réponse. Au revoir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'avais une question pour Monsieur Ciccolini. J'aimerais votre avis. Il n'y a pas d'AUC dans cette pharmacocinétique et, quand on parle de biodisponibilité, ça me gêne toujours de ne pas voir d'AUC. J'ai bien compris que la temporalité des administrations était différente, mais on peut tout de même s'en sortir en faisant des AUC qui aillent au-delà de 24 heures. Il y a tout un tas d'astuces pharmacocinétiques pour y arriver, et c'est cela qui aurait été rassurant. C'est la première partie de ma question.

La deuxième, qui est complètement liée, c'est : quelle est pour vous la pertinence d'une AUC quand on parle d'immunothérapie ? Les AUC sont extrêmement pertinentes quand on parle de produits chimiques, mais pour l'immunothérapie, je relativise beaucoup le poids que l'on peut donner à la pharmacocinétique en général, aux concentrations en particulier, et je regrette l'absence des AUC.

M. CICCOLINI.- C'est une très bonne question et je partage votre réticence ou vos doutes sur la pertinence de l'AUC en tant que marqueur d'exposition. Il a montré ses preuves pour la chimiothérapie, mais c'est différent des lors qu'on s'intéresse aux thérapies ciblées en général, qu'il s'agisse de petites ou de grosses molécules. Dès lors qu'on a affaire à des thérapies ciblées, et le nivolumab anti-PD-1 est, d'une certaine manière plus pharmacologique, une thérapie ciblée, on considère, notamment pour les grosses molécules, que le meilleur marqueur d'exposition auquel on va pouvoir relier l'efficacité est un taux résiduel. C'est pour des raisons pharmacocinétiques, et je suis désolé de rentrer dans les détails, mais ces grosses molécules ont beaucoup de mal à diffuser en dehors du lit vasculaire pour atteindre une tumeur solide, ce qui est le cas ici. Pour des raisons d'encombrement stérique et de faible diffusion des anticorps au sein des masses tumorales, on n'a jamais vu un anticorps rentrer dans la tumeur, l'anticorps ne va antagoniser que le PD-1 qu'il va voir exprimé à la surface de la tumeur. Cela veut dire qu'une fois que vous avez saturé votre premier feuillet externe d'antigènes et que le médicament a antagonisé et engagé la cible, tout le surplus d'anticorps que vous pourriez voir au niveau circulant ne va plus trouver de cible, car, il ne peut pas diffuser.

C'est pour cette raison qu'on considère qu'il vaut mieux que la tumeur et le patient, sur le site d'action, baignent H24, 7 jours sur 7, au-dessus d'une concentration nécessaire pour engager les cibles. C'est le taux résiduel qui vous permet d'appréhender cette notion. Quand vous regardez toutes les études qui ont été faites avec les anti-PD-1 ou les anti-PD-L1, le pembrolizumab, le nivolumab, l'atezolizumab, etc., indépendamment de ce que l'on discute ici pour la forme sous-cutanée, les études exposition-réponse n'ont jamais pu établir de lien entre l'AUC, le taux de réponse, la PFS et la survie. En revanche, ce sont les concentrations

résiduelles qui ont été identifiées par les études PK/PD des laboratoires concernés comme étant associées à l'efficacité.

C'est pour cela que, moi non plus, je ne crois pas du tout à l'AUC. D'ailleurs, et je sors un peu du cadre, pour toutes les thérapies ciblées orales, je fais énormément de suivi thérapeutique et je ne mesure que les taux résiduels à l'hôpital, car ce sont eux qui vont prédire l'efficacité des patients. Je ne mesure jamais l'AUC d'aucun ITK que vous avez sur le marché. C'est un peu la même problématique avec les thérapies ciblées. On veut une concentration juste et nécessaire pour engager les cibles H24, 7 jours sur 7. Il n'y a pas vraiment de recommandation, mais ce choix est tout à fait raisonné.

Par contre, je ne partage pas vos doutes sur l'absence de lien prédictif de ce que serait la pharmacocinétique avec les immunothérapies. Je sais bien que c'est très débattu. Il y a pas mal de controverses sur le sujet, y compris avec le nivolumab. Il y a tout de même beaucoup d'études avec les anti-PD-1, y compris en analyse multivariée, qui tendent à montrer qu'en dessous d'un certain seuil, le patient va tomber en dessous des concentrations nécessaires pour engager la cible et que cela se traduit par un effet péjoratif sur les *read-out* qui sont la PFS ou la réponse. Nous travaillons beaucoup là-dessus. J'espère vous avoir convaincu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, très bien, c'est clair. Merci. Audrey Bellesoeur.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Par souci de temps, je vais me centrer sur les questions cliniques. Deux points nous ont préoccupés. Le premier est la surmortalité dont on a parlé. Quand on regarde la distribution des décès et les courbes, d'ailleurs, les courbes avec plus de recul vont dans ce sens, on observe une différence sur la surmortalité initiale, notamment dans la proportion de décès au cours des trois premiers mois. Laurence, relies-tu cela, par exemple, au déséquilibre sur les facteurs pronostiques ? J'imagine que c'est le profil des patients qui peuvent décéder rapidement qui pourrait expliquer cette différence initiale.

M^{me} ALBIGES.- Oui, tout à fait. Le bon exemple, ce sont les métastases cérébrales ou des patients plus lourdement prétraités qui ont un pronostic plus péjoratif et qui, à mon sens, expliquent la surmortalité ou le delta que l'on a vu initialement et qui s'efface avec plus de *follow-up*.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Le deuxième point qui nous a préoccupés, c'est effectivement l'histoire de la durée de réponse. J'imagine que le choix de prendre le taux de réponse est aussi pragmatique sur un essai de non-infériorité, pour avoir un critère que l'on peut recueillir. Dans l'essai de la forme intraveineuse, il me semble que le critère de jugement principal était la survie globale. Un des éléments que l'on met en avant pour les *immune checkpoints*, ce n'est justement pas tellement le taux de réponse, mais le fait qu'ils puissent générer des réponses prolongées. Il y a eu pas mal de discussions initialement sur quel était le meilleur critère de jugement pour être sûr de mettre en évidence l'efficacité : valait-il mieux regarder l'OS, la PFS ? J'ai du mal à interpréter cette différence de durée de réponse, surtout si l'on considère que les facteurs pronostiques jouent plutôt sur la surmortalité initiale, sur des gens qui sont décédés à trois mois et qui ne sont pas dans le groupe des répondeurs et de cette durée de réponse.

M^{me} ALBIGES.- Quand l'étude a été montée, il y avait bien sûr une contrainte liée à notre critère de jugement principal et au nombre de patients calculé. À partir du moment où on a une étude de phase III randomisée avec environ 250 patients par bras, on ne va pas pouvoir être sur des critères de survie, car on n'aura tout simplement pas assez de patients pour voir les différences. C'est important.

L'autre élément, c'est qu'elle a été construite à une époque où on commençait à maturer nos critères de jugement sur l'immunothérapie, notamment en monothérapie. Finalement, le taux de réponse était quelque chose que l'on avait, là où la PFS pouvait être un peu débattue et où on avait moins de recul sur la durée de réponse. La difficulté, c'est que la durée de réponse ne concerne pas notre population randomisée, mais une sous-partie de ces patients. D'ailleurs, on en a numériquement un peu plus dans le bras expérimental, mais si on a un petit déséquilibre entre les bras, tous les patients ne sont pas forcément décédés non plus. On peut aussi avoir quelque chose qui perturbe notre durée de réponse. Car gardons en tête que des patients plus pré-traités peuvent avoir une durée de réponse éventuellement un peu plus courte. Pour moi, ce sont tous ces éléments et la limitation est liée au nombre de patients. Si, bien sûr, on était dans l'ordre de trois fois la taille de l'échantillon, on aurait pu conclure sur des questions de survie.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Sur la différence des décès dans les trois premiers mois, avez-vous regardé plus en détail pour comprendre, dans cette surmortalité initiale, si cela correspondait bien à la population avec les facteurs de mauvais pronostic ?

M^{me} ALBIGES.- Ce sont des choses qui ont été en partie explorées, mais pour moi, il n'y a pas eu de réponse complète. Pour revenir sur la première question que nous avons eue, l'analyse avec correction des facteurs n'a pas été faite.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Très rapidement, la question et la réponse. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, bonjour. Pour poursuivre ce qu'a dit Audrey Bellesoeur, j'ai vu que le taux de réponse était différent entre les deux bras, mais également le taux de progression. Si je ne me trompe pas, j'ai vu sur l'une de vos diapositives qu'il y a plus de progressions dans le groupe sous-cutané. Comment l'interprétez-vous numériquement ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très rapidement.

M^{me} ALBIGES.- Les progressions d'emblée existent beaucoup en monothérapie. C'est clairement lié, à mon sens, aux facteurs pronostiques un peu plus péjoratifs dans cette population.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci beaucoup à vous tous pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Angélique Ruzé, le Pr Laurence Albigès, le Pr Joseph Ciccolini et Christelle Rossey quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je voulais refaire une petite synthèse des points qui m'avaient perturbée la dernière fois, puisque je rappelle que c'était un dossier qui était plutôt prévu pour une évaluation type PIS et que, finalement, on a changé de circuit.

Je suis plus habituée à regarder les critères cliniques. J'ai posé les questions qui restent celles qui me préoccupent, même s'ils n'étaient pas obligés de mettre un critère de jugement clinique. Dans les recommandations que j'ai pas mal creusées, il y a un bon papier dans CPT de 2023 qui se penche sur tout ça. Ils auraient pu se contenter de critères pharmacocinétiques et c'est ce qui a été fait pour l'atezolizumab, par exemple. Là, ils ont intégré un critère clinique hiérarchisé, c'est le point favorable.

C'est vrai que quand on regarde les autres critères, qui sont des critères secondaires non hiérarchisés, il y a des petits éléments qui continuent de m'interpeller un peu, même si je n'arrive pas à y trouver d'explication rationnelle en dehors du déséquilibre sur les facteurs pronostiques.

Il y avait un point que j'avais soulevé à l'époque : « est-ce la bonne méthode ? » J'avais dit que j'aimerais bien qu'on m'aide à définir si ce qui a été suivi est bien ce qui est recommandé. Il faut mettre beaucoup de morceaux de documents bout à bout, notamment en reprenant cet article de CPT qui est l'issue d'une discussion entre des pharmacocinéticiens de l'industrie et des représentants de la FDA, de l'EMA, et je crois qu'il y a les Belges et une société asiatique. Le consensus, ce sont effectivement des critères pharmacocinétiques, parce que ce dont on veut s'assurer, c'est tout de même qu'en changeant la voie d'administration, on ne perdrait pas 90 % du médicament, donc c'est logique ; avec une borne inférieure, et il n'est pas du tout prévu de se fixer sur une borne supérieure, parce qu'encore une fois, ce que l'on veut vérifier, c'est qu'on ne perd pas. Je suis plutôt rassurée sur ce point.

Les critères cliniques sont plutôt... c'est un peu dit, on peut en mettre, mais ce n'est pas non plus une obligation. D'ailleurs, ils rapportent un peu l'historique qui fait que, petit à petit, on est passé d'évaluations sur des critères cliniques pour les premiers médicaments évalués à des critères pharmacologiques pour simplifier les choses. Je ne suis pas entièrement d'accord avec la place qu'il faut donner à la PK, car il faut avoir en tête, concernant ce seuil inférieur, qu'il y a des essais qui évaluent des doses bien plus petites. Je pense notamment à un essai présenté à l'ESMO où ils administrent un dixième de la dose et où on a l'impression qu'à un dixième de la dose, ça fonctionne aussi. Je ne sais pas si, au fond, la borne inférieure est très clarifiée. Mais le consensus, c'est de se dire qu'on ne veut pas perdre plus de 20 % d'exposition. Ça me paraît être un point important : sur la méthode, oui, ils ont fait exactement ce qui est demandé. C'était une question à laquelle on n'avait pas complètement répondu la dernière fois. Pour moi, c'est un changement de paradigme important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je te rejoins sur tout ce que tu as dit. On a été un peu sévères et, effectivement, c'est important de signaler que ça devait être une PIS initialement et que, finalement, ça évolue autrement. Bref, Matthieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est exactement le prolongement de la réflexion d'Audrey. En m'appuyant sur les mêmes sources, je n'ai tout de même pas tout à fait la même interprétation, parce que ce papier dont tu parles, Audrey, insiste aussi beaucoup sur la modélisation. C'est-à-dire que c'est acceptable de faire de la PK quand on a des modèles qui

sont à peu près validés pour prédire l'efficacité. Il parle aussi de mettre de la non-infériorité clinique, ce qu'ils ont fait d'ailleurs dans cette étude. Je ne jette pas la pierre à cette étude en particulier ni au cas du nivolumab, mais pour tous les cas de *bridging* IV versus sous-cutané, ce questionnement va se poser, avec malheureusement bien souvent assez peu de données cliniques.

Là, ce que j'ai trouvé un peu dommage, c'est qu'à ta question, Audrey, la réponse était que l'effectif de l'étude pour l'objectif PK ne permettait pas de mettre en évidence une non-infériorité sur l'OS. En général, on n'adapte pas la question à l'effectif, on essaie plutôt de faire l'inverse : on adapte l'effectif à la question. L'objectif, c'était tout de même aussi d'avoir des infos sur le critère clinique.

Je suis partiellement d'accord avec toi sur le fait qu'ils ont fait l'effort, mais cet effort implique aussi qu'il y ait des modèles de prédiction d'un bénéfice clinique, ce qui, je crois, manque un peu. Mais ce n'est pas le cas uniquement pour ce dossier, c'est le cas pour l'ensemble des dossiers de *bridging*. C'est une situation difficile qui va se présenter fréquemment.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Mais si tu regardes dans les documents de l'EMA, parce que je suis d'accord avec toi que, pour moi, c'est plus facile d'exploiter les critères pharmacocinétiques si on sait comment les relier à l'efficacité clinique, et c'est bien une partie du problème avec ces médicaments. Mais ils ont une question spécifique pour les inhibiteurs de *checkpoints* et si tu te situes dans la partie de la courbe où la relation exposition-effet est plate, ce qui est décrit pour ces médicaments, en gros, ils disent tout de même qu'on peut faire comme ça.

Je ne suis pas hyper à l'aise, mais n'empêche que la dernière fois, j'avais dit que je vais chercher si quelque chose est en dehors des clous. Avec plus de lecture et plus de temps, je dois dire que tout ce que j'ai lu correspond à la méthode qu'ils ont appliquée.

Peut-être que ce que je peux dire aussi sur l'histoire des critères cliniques, c'est que la durée de réponse, même si elle est plus courte, je ne l'avais pas vérifiée comme ça la dernière fois, mais elle est équivalente à ce qui était observé dans l'essai de l'intraveineux. S'il y a des différences, elle n'est pas si importante par rapport à ce que l'on connaît du médicament, ce qui me paraît être un élément rassurant aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK, merci. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - Merci beaucoup. Je partage tout à fait ce qui a été dit par Audrey, et en particulier le dernier point : si on prend les études en monothérapie IV du nivolumab, on avait une médiane de durée de réponse tout à fait similaire, ce qui est tout de même un élément rassurant. Je partage aussi le fait que sur les taux d'occupation de la cible, la concentration résiduelle, etc., tu l'as très bien dit, Audrey, ce sont des choses qui ne sont vraiment pas maîtrisées en termes de doses nécessaires, et là, on est vraiment dans cette question.

Ma question était plus pour Sylvie. Tu as dit qu'il fallait refaire l'analyse sur la survie globale et la durée de réponse hiérarchisée sur les facteurs pronostiques connus et qu'on serait convaincus du fait qu'il n'y a pas de différence. Je trouve que c'est un peu sévère aussi. On est

vraiment un peu sévère, dans le sens où on a plus de réponders, même si ce n'est pas significatif, dans le bras sous-cutané. A-t-on vraiment la puissance pour montrer ? Parfois, on utilise une analyse non hiérarchisée qui a été faite de façon négative, parfois, on extrapole un peu. Je trouve que c'est difficile pour ce médicament. Sylvie, une analyse statistique pourrait-elle nous convaincre définitivement ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais juste rappeler que c'est un essai randomisé qui a inclus environ 500 patients. Les fluctuations d'échantillonnage avec des déséquilibres entre les bras sont tout de même peu vraisemblables, parce que cela survient d'autant plus que les échantillons sont petits. C'est tout de même l'explication du laboratoire sur l'éventuelle surmortalité qu'on avait observée. Je dis juste que s'il y a un biais de confusion résiduel lié à des déséquilibres de randomisation, il est extrêmement recommandé, ça fait partie des bonnes pratiques d'analyse statistique, et c'est simple, de faire un modèle ajusté sur ces déséquilibres.

Je suis surprise de voir que, alors que c'est l'explication que le laboratoire apporte pour expliquer une surmortalité, minime, mais qui existe, pourquoi on ne fait pas l'analyse qui nous convainc qu'en s'ajustant sur ces petits déséquilibres, cette surmortalité disparaît. C'est tout. Tu dis que j'ai été sévère, c'était juste pour répondre. Ils donnent une explication qui, pour moi, relève de la supputation, ce sont des hypothèses qui nous semblent d'ailleurs favorables, mais pourquoi pas ? Je ne dis pas que ce n'est pas le cas, je dis juste qu'il était facile, me semble-t-il, sur les données, de nous convaincre que c'était l'explication. C'est tout ce que je dis et je n'ai pas compris pourquoi ils ne nous l'avaient pas fournie.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - Oui, tout à fait. Sur la survie, une survie avec plus de recul n'est pas différente du tout entre les deux bras. C'est un point important, mais ce n'est pas sur la durée de réponse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Sur la différence, on n'a pas non plus d'effet constant. On ne sait pas si l'effet sur la mortalité est aussi une surmortalité précoce qui diminue dans le temps, le HR global va diminuer. On n'a pas non plus cette information, mais c'était plus en réponse à leur hypothèse. Je trouvais qu'ils ont une hypothèse, et on pouvait avoir des éléments pour l'étayer plutôt que de partir dans des spéculations un peu gratuites.

M^{me} le Dr BEZESOEUR, membre de la CT. - Dans l'évaluation un peu sévère, on est plutôt sur un SMR insuffisant. Encore une fois, la dernière fois, on avait aussi des questions méthodologiques auxquelles on n'avait pas répondu et, en ce qui me concerne personnellement, je suis maintenant plus rassurée sur le fait que la méthode qui est suivie est la méthode conforme, indiquée, recommandée, même si cela ne résout pas 100 % des questions. L'EMA aussi avait tiqué sur cette histoire de mortalité et on le retrouvait un peu dans l'EPAR. C'est pour cela d'ailleurs qu'ils avaient demandé d'avoir les données suivantes de survie, qui sont celles qui sont montrées avec l'évolution des courbes. J'imagine que cela va continuer de s'améliorer. Il reste des données qui sont attendues pour le deuxième trimestre 2022, je crois. Mais quand on regarde, j'ai l'impression que le différentiel de mortalité est tout de même au début. Soit on regarde en détail pour comprendre la différence, mais ce n'est pas forcément le suivi supplémentaire qui va complètement clarifier.

Mais renoncer complètement à la forme sous-cutanée..., on a les exemples d'autres *immune checkpoints* qui sont passés en voie sous-cutanée, on a d'autres exemples autour de nous pour nous dire que cela n'a pas de raison de faire une différence. Le taux de réponse est pareil, la durée de réponse est certes moins bonne dans le bras sous-cutané, mais équivalente à ce qu'on a observé dans l'essai de l'intraveineux, cela ne paraît pas significativement diminuer non plus. Il reste des choses que je n'arrive pas complètement à expliquer, mais c'est vrai qu'il y a le bénéfice de la voie sous-cutanée et le SMR insuffisant me paraît peut-être excessif désormais.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, je suis embêté parce que j'ai bien compris que, finalement, on n'avait pas besoin de données cliniques pour valider la forme sous-cutanée, mais on a ces données cliniques, et on ne peut pas ne pas les voir. Il y a tout de même des signaux qui vont tous dans le même sens en termes de mortalité, de durée de réponse et de surcroît de progresseurs. C'est tout de même très interpellant et c'est basé demander s'il ne faudrait pas refaire une étude dans une autre pathologie. Je rappelle par exemple que pour les biothérapies pour les maladies inflammatoires, que ce soit celles du type digestif ou les maladies rhumatologiques, on exige pour chaque pathologie une étude clinique de phase III avec les paramètres cliniques. Je suis un peu surpris que ce ne soit pas la même chose en cancérologie où les enjeux sont peut-être plus importants, parce que les différences putatives de réponse entre les types tumoraux sont peut-être plus importantes que celles entre les différentes pathologies inflammatoires.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Versus placebo, Hugues, dans les MICI.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pas toujours, mais parfois, oui, c'est exact.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, justement, je voulais revenir là-dessus. On n'en parle pas tellement, mais l'essai, c'est uniquement dans les cancers du rein, et là, je voulais un peu l'avis d'Audrey aussi. Après, ça va s'appliquer, d'après ce que j'ai compris, à toutes les prescriptions d'OPDIVO, et c'est beaucoup plus large. C'est effectivement un peu étonnant de voir qu'on n'a aucune information sur ce qui se passe dans les autres tumeurs, et notamment sur ce petit sur-risque de décès qu'on a vu, qui nous a inquiétés. Si c'est aléatoire, si on refait une autre étude, ne va-t-on pas le retrouver, mais cela peut-il dépendre de la pathologie ? Je pense que cela avait joué aussi dans notre décision, c'est que la répercussion de cette décision va porter sur une population très large. Ce qui apparaît comme quelque chose de minime sur un petit échantillon, après, on ne va pas traiter 500 personnes, il me semble, ou je n'ai pas compris ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Si, ça va s'appliquer aux autres indications. Encore une fois, en termes de méthode, ce que je retiens de tout ce que j'ai lu, c'est que, finalement, quand on est sur un changement de voie d'administration, de la même façon qu'il y a déjà eu des changements dans les modalités de prescription il y a un consensus pour accepter des études un peu simplifiées, associant ces critères pharmacologiques et plus ou moins un critère clinique. Si vous vous rappelez, on est passé d'une dose en milligrammes par kilo et il y a eu le

même genre d'étude pour valider le passage à une dose fixe. Il est considéré comme acceptable de ne regarder que dans une seule pathologie, puisqu'on ne pourra pas tout mélanger pour avoir les critères cliniques, on est obligé d'être uniforme, à partir du moment où la pharmacologie n'est pas différente d'un type tumoral à l'autre. C'était une des diapositives qui a été présentée. Il y avait deux études dans cette évaluation : l'étude qui était vraiment dans le rein, la comparaison sous-cutané versus IV, et l'autre étude, une phase I/II initialement, qui était sur toutes tumeurs et qui avait comparé différents schémas. Encore une fois, c'est la règle qui est définie et, je n'ai pas de raison de la remettre en cause, et c'était pareil pour les autres pathologies.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'explication pharmacocinétique qu'il a donnée eu regard aux taux résiduels m'allait assez bien pour pouvoir justement l'appliquer aux autres organes. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ne peut-on pas imaginer qu'il y ait une biodisponibilité différente en fonction du taux de vascularisation des tumeurs ? Parce que toutes les tumeurs, comme tu le sais, ne sont pas vascularisées de la même façon. Le rein l'est particulièrement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'impact d'un niveau de vascularisation sur la pharmacocinétique est une pharmacocinétique systémique, je te le rappelle.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- IV par rapport à sous-cutané, on peut l'imaginer en termes de rapidité de saturation ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Ça qui change surtout, c'est éventuellement en fonction de la composition corporelle. C'est pour cette raison que leur critère de stratification était sur le poids, plus que sur les facteurs pronostiques du cancer. Une fois que ton médicament est arrivé dans le sang, la capacité à atteindre la tumeur ou ce qui va se passer au niveau tumoral est la même, que tu l'aies mis directement dans le sang ou en sous-cutané. L'important, c'est de vérifier que ton produit en sous-cutané arrive bien au niveau vasculaire. C'est un peu ça, la logique de tout cela, et c'est pour cela qu'ils se centrent sur la borne inférieure. Ils disent toujours dans les papiers « on vérifie que la pharmacocinétique est similaire ». Après, ils ne regardent que la borne inférieure, mais c'est ça, la logique : vérifier qu'on n'en a pas trop perdu sur le passage du sous-cutané à l'intraveineux. C'est pour cela que la posologie en sous-cutané est finalement toujours au-dessus.

Après, c'était un des points que l'on avait discutés la dernière fois. Finalement, l'exposition est double. On a vu que ce n'est pas le même temps de mesure. Y a-t-il une raison de s'en inquiéter ? Il y a beaucoup de papiers sur l'exposition, et là il n'y a rien pour dire que l'exposition à ces médicaments est corrélée, ni à l'efficacité ni à la toxicité. Petit à petit, on avance pour se dire, et c'est ce que je citais sur les essais tout à l'heure, qu'on est plutôt sur des essais où on évalue des doses plus petites pour voir si on peut économiser du médicament et des coûts éventuels. Le nouveau champ de questions qui s'ouvre, c'est plutôt celui-là.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est précisément le paradoxe : dire qu'il n'y a pas de lien entre la pharmacocinétique et l'effet, et se contenter de données de pharmacocinétique. C'est ce que je vous ai dit tout à l'heure.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi,

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était aussi le sens de ma question.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est bien ce qui me pose problème. Par contre, la dernière fois, je voulais bien être sûre qu'il y avait des gens dont c'est le métier qui s'étaient prononcés et qui s'étaient mis d'accord pour dire que c'est ça, la méthode. C'est comme cela que l'on dit qu'on va faire ces études simplifiées de changement de voie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Solène.

M^{me} MAITENAZ, ANSM.- Si je peux compléter un peu la discussion sur les avancées réglementaires concernant, par exemple, les biosimilaires, et l'absence d'études cliniques pour des biosimilaires. Je ne sais pas si vous savez, mais il y a un *reflexion paper* au niveau de l'EMA qui permet de se passer d'études cliniques comparatives et de baser la biosimilarité uniquement sur des critères PK. Je ne sais pas si vous connaissez ce *reflexion paper*, mais effectivement, l'ambiance va à l'allègement des études cliniques comparatives pour les biosimilaires aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Intéressant. Je propose qu'on revote sur ce dossier. Leur revendication, c'est d'avoir un SMR identique à ceux octroyés au nivolumab IV. La cheffe de projet peut-elle nous les redire ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, tout à fait. Ils revendiquent un SMR identique à celui qui a été octroyé à la forme IV et, dans la liste des indications dans le cancer solide, il a un SMR important dans toutes, sauf dans le cancer colorectal métastatique où il a un SMR modéré. Il faut qu'on vote sur un SMR suffisant ou pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, je propose qu'on vote le SMR et l'ASMR puisque c'est leur demande. Ils ne revendiquent rien sur l'ISP, mais cela fait partie du SMR, je vous le rappelle. Pour le SMR, on peut dire suffisant, ce qui voudra dire la réponse à ce que vient de dire la cheffe de projet, c'est-à-dire qu'on accepte en disant « suffisant » les différents niveaux de SMR en fonction de l'organe concerné, on ne va pas tous les reprendre. Prononcez-vous aussi sur l'ASMR si vous considérez que le SMR insuffisant ne doit pas être maintenu.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il y avait une question qu'on avait évoquée avec les chefs de projet, c'était la conditionnalité. Vu que l'EMA a demandé les données de suivi de l'OS, d'en être destinataire aussi. C'est peut-être une précaution qu'on pourrait ajouter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je ne vois pas d'inconvénient.

Un chef de projet pour la HAS.- On le mettra dans tous les cas. Après, est-ce obligé d'être un SMR conditionnel ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est peut-être une donnée attendue sans que ce soit conditionnel. Clara un dernier commentaire.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Juste une petite question, peut-être qu'Audrey a regardé : les dosages pour comparer les deux formes sont-ils faits uniquement au premier

cycle ou sur différents cycles ? S'ils sont faits uniquement au premier cycle, ça veut dire qu'ils ne tiennent pas compte éventuellement d'anticorps anti-drogue qui peuvent diminuer la biodisponibilité ? Je n'ai pas réussi à trouver l'info, désolée pour cette question tardive.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne pourrais pas donner les points exacts, mais il y a un suivi pour la PK. Il y a aussi un suivi d'ailleurs pour les anticorps anti-drogue. C'est une question que nous n'avons pas eu l'occasion de soulever. Ils décrivent bien le délai moyen avant l'apparition, pendant combien de temps ils sont observés. D'ailleurs, la durée moyenne je crois que c'est 16 semaines, donc il y a eu des *endpoints* successifs. Après, les critères qu'ils ont choisis, mais encore une fois, ce sont plutôt ceux qui sont recommandés, c'était effectivement la concentration moyenne sur 28 jours et le résiduel.

Dans le rapport, il y a pas mal de données où ils regardent notamment dans les groupes qui ont des anticorps anti-drogue si ça fait varier l'exposition. J'ai pas mal regardé tout ça. C'est exploratoire, bien sûr, puisque les anticorps anti-drogue étaient dans les analyses exploratoires, et encore plus quand tu regardes que le sous-groupe qu'on a et que tu regardes l'impact sur la PK. Mais la PK du groupe sous-cutané est tellement supérieure à celle de l'IV que même quand tu as des anticorps anti-drogue, ça diminue un peu, mais ça reste largement supérieur. Je n'en tire pas grand-chose.

Par ailleurs, j'ai aussi rediscuté avec des immunologistes pour être bien sûr que je ne loupais pas un truc sur les anticorps anti-drogue. C'est quelque chose qui est systématiquement mis dans les essais de ce type de médicaments, mais c'est à chaque fois dans les analyses exploratoires. Je comprends qu'on ait l'inquiétude théorique de l'impact que ça peut avoir sur la pharmacocinétique, sur les critères cliniques, mais aujourd'hui, je n'ai trouvé aucune donnée qui arrive à dire que c'est une inquiétude qui s'est confirmée.

Ça reste bien recommandé de les regarder. Par contre, ça fait aussi partie des mêmes papiers qui donnent les critères pour les études. C'est aussi marqué qu'il faut regarder l'immunogénicité et on sait que ça va être plus élevé avec la voie sous-cutanée, donc a fortiori pour un changement de voie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, mais c'est malgré tout un peu théorique parce que ce n'est jamais en train de modifier l'impact clinique. Je ne connais pas un seul produit, dans tous les domaines, pour lequel on ait pu mettre ça en avant. C'est vrai, c'est important de le savoir, mais les retombées cliniques, en général, il n'y en a pas.

Je propose qu'on passe au vote. Suffisant, ça veut dire qu'on aligne sur les SMR des organes concernés, et insuffisant si vous restez sur insuffisant, et sinon, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour le SMR, j'ai 15 voix pour suffisant si conditionnel, 5 voix pour insuffisant, 1 abstention. Pour l'ASMR, j'ai 15 voix pour le niveau V et 1 abstention.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- SMR suffisant, sans condition, ASMR V.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Après, les insuffisants.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mais on pourra toujours exprimer dans l'avis les attentes.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Que ce soit conditionnel ou pas, il faut qu'on réévalue à partir du moment où il y aura des données complémentaires.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- C'est ce qu'on mettra.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Elles sont censées arriver en 2026, ce n'est pas très loin, en théorie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On coupe l'enregistrement.

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