



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 8 janvier 2020**

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. LIBTAYO – Inscription

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- C'est [REDACTED] avec [REDACTED] et Bernard Guillot.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Tous les membres peuvent assister à l'examen et au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste collective d'une spécialité LIBTAYO, cemiplimab, un anticorps monoclonal qui dans son mécanisme d'action cible le PD1, même si le libellé d'indication ne porte pas sur cette voie. L'indication est la suivante : LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ou à une radiothérapie curative.

En clair, c'est pour les patients ayant un spinocellulaire qui ne relèvent pas d'une chirurgie ou d'une radiothérapie curative. C'est une AMM conditionnelle attribuée à ce produit. L'AMM se basant sur une étude de phase II non comparative ayant inclus trois cohortes. Deux étaient semblables, des métastatiques. Cette étude testait deux posologies : 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 350 mg donnés toutes les trois semaines. On avait trois cohortes : une métastatique traitée à 3 mg toutes les deux semaines. Et la deuxième cohorte a été traitée avec la dose unique de 350 mg toutes les trois semaines. Enfin, on avait la troisième cohorte qui était le localement avancé (L) qui ne relevait pas de chirurgie ou de radiothérapie comme l'indication l'indiquait.

Le critère principal était le taux de réponse globale.

Je laisse notre expert ou je cite les résultats de l'étude sur le taux de réponse, critère principal de l'étude ?

Après un suivi médian de 9,4 mois, je vais citer au préalable les effectifs des cohortes. On avait trois cohortes : deux cohortes métastatiques avec un effectif de 59 patients pour l'une (celle traitée par 3 mg toutes les deux semaines) et 56 patients pour la deuxième cohorte (traitée à 350 mg toutes les trois semaines). La troisième cohorte comptait 78 patients (la localement avancé).

Le critère principal, comme indiqué, c'était le taux de réponses globales, incluant les réponses partielles et complètes. Il était de 39,3 % à 49,2 % dans les deux cohortes métastatiques et de 43,6 % dans la cohorte localement avancée. Les réponses étaient principalement partielles, puisque le taux de réponses complètes, le nettoyage complet clinique ou radiologique, était de 3,6 % à 16,9 % dans les cohortes métastatiques et de 2,8 % dans la cohorte localement avancée. Le délai de réponse était d'environ deux mois avec des intervalles de confiance larges allant de 1,7 mois à 9,1 mois. La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucune des trois cohortes.

La survie sans progression était un autre critère évalué. La médiane de survie sans progression était de 10,4 mois à 18,4 mois pour les cohortes métastatiques. Elle n'a pas été atteinte dans la cohorte localement avancée.

En termes de tolérance, les données sont limitées tant sur la durée ou sur l'effectif concerné. Les principales toxicités étaient d'ordre immunologique, notamment respiratoire (principalement la pneumonie).

Voilà pour les données.

La firme Sanofi-Aventis sollicite un SMR important et une ASMR IV.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Un petit rappel de la pathologie, Bernard.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Nous avons déjà vu des carcinomes basocellulaires notamment pour des médicaments ciblés. Nous sommes sur une autre pathologie, les carcinomes spinocellulaires. C'est à peu près un quart des carcinomes basocellulaires. C'est 30 pour 100 000 habitants en France. C'est une épidémiologie relativement importante. Ils surviennent en général sur des peaux lésées, kératose solaire ou cicatrice chronique (cicatrice de brûlure, plaie chronique, etc.). Souvent, les gens en font plusieurs et on en guérit à 90 à 95 % par la seule chirurgie ou la chirurgie et la radiothérapie ou la radiothérapie exclusive, mais de moins en moins aujourd'hui.

On a malheureusement un certain nombre de patients qui deviennent quand même métastatiques, ganglionnaires ou viscéraux, ou localement avancés. Ce que l'on appelle localement avancées, ce sont des tumeurs refusées par les chirurgiens, en raison soit de la difficulté ou de l'impossibilité du geste opératoire soit de la morbidité entraînée par le geste opératoire (ablation nasale, certaines amputations). Cette population représente moins de 5 % de l'ensemble des spinocellulaire. Nous sommes sur des plus petites populations.

C'est une pathologie avec une forte morbidité, puisque 90 % des lésions sont sur le territoire photo-exposés. Les patients les voient grossir tous les jours. La pathologie a une évolution comme tous les cancers métastatiques vers le décès en histoire naturelle.

Aujourd'hui, quand on ne peut plus traiter ces patients par chirurgie et radiothérapie, on les traite par chimiothérapie à base de sel de platine, en sachant que beaucoup de patients étaient récusés en raison de l'âge. La moyenne d'âge des patients atteints de cette pathologie, c'est 70 ans.

Quand sont arrivées les premières thérapies ciblées, anti-EGFR, compte tenu de l'expression assez élevée d'EGFR sur les cellules tumorales, des essais ont été faits. Ce ne sont que des essais de phase II ouverts, deux essentiellement, un avec cétuximab qui montrait 20 % de réponses objectives et un autre sur un tout petit nombre de sujets (15 aux 16) avec le VEEMBIX qui montrait 31 % de réponses objectives.

Il y a un besoin non couvert chez ces patients où on est en difficulté thérapeutique. Je rappelle qu'aucune des deux thérapies ciblées anti-EGFR n'a d'AMM dans cette indication.

Le cemiplimab est un anti-PD1. Il a le profil de tolérance, l'utilisation, etc. des autres anti-PD1. Il n'a rien de particulier. Sur la tolérance, nous le verrons après, nous retrouvons les problèmes immuno-médié, notamment les pneumopathies, les problèmes thyroïdiens, mais aussi une toxicité hépatique, comme avec beaucoup d'anti-PD1.

Jusque-là, tout va bien dans le dossier et cela se complique. Nous avons deux études comme dans le dossier de Michel, une de phase I et une de phase II.

Malheureusement, on n'a pas d'étude de phase III. L'étude de phase I est une étude de montée de dose. Malgré cette étude de montée de dose, dans la phase II, il y a deux schémas de dose proposés, ce qui complique l'analyse des résultats. Nous avons une étude ouverte de phase II avec un critère principal de jugement très mou, le taux de réponse. Néanmoins, nous avons quelques données de durée de réponse et de survie sans progression.

C'est sûr que les résultats en taux de réponse n'ont jamais été obtenus avec les molécules précédentes. Nous avons des taux de réponse globalement, sur l'ensemble des trois cohortes, de 40 %, si nous additionnons les rémissions complètes et partielles. Nous avons un peu moins de répondeurs chez les patients de la cohorte 3, c'est-à-dire les métastatiques sur 350 mg toutes les trois semaines. Je ne sais pas comment l'analyser, mais nous avons des taux de réponse importants.

Nous avons une probabilité de survie globale à 12 mois qui est élevée : 80 % dans la première cohorte, 93 % dans la deuxième, 73 % dans la troisième. Beaucoup de patients survivent plus d'un an. On n'a pas de comparaison historique. C'est difficile de faire des comparaisons historiques sur cette pathologie. Nous sommes assez ennuyés.

Les données brutes sont décevantes. Dans l'expérience clinique que je peux en avoir, car ce sont des produits que l'on a utilisés dans le cadre d'essai clinique ou de l'ATU, nous avons des résultats manifestes, évidents, voire même spectaculaires. Ils viennent évidemment troubler mon jugement.

Avec tout cela, il faut vous prononcer sur ce produit.

Que tirons-nous de l'ATU ? Il y a eu pas mal de patients inclus. 328 ont reçu le traitement. Il y a eu des sorties d'essai : 15 malades ont arrêté pour progression, 10 malades sont décédés, 10 malades ont interrompu le traitement pour effet indésirable. Ce ne sont pas des taux surprenants.

Nous avons un besoin chez des patients en grande difficulté thérapeutique et pour lesquels, nous n'avons pas d'alternative raisonnable. Nous pouvons faire du platine, mais pas longtemps, et chez beaucoup de gens, on ne peut pas le faire. Les anti-EGFR récepteurs n'ont pas l'AMM aujourd'hui. Cela se fait, mais ce n'est pas très logique. Là, nous avons une AMM pour ce produit. Il y a une attente dans le milieu onco-dermatologique pour que le produit soit accessible en faveur des patients.

Compte tenu de la pathologie, de la morbidité majeure de cette pathologie, de la difficulté à traiter ces patients, le SMR important demandé par le laboratoire n'est pas choquant même s'il peut en choquer certains. Quant à l'ASMR, je ne vois pas comment aujourd'hui on peut améliorer quoi que ce soit. L'industriel demande un Intérêt de Santé Publique. Il faudra lui repasser les critères de l'ISP pour éviter de le demander à mauvais escient, ce qui fait désordre dans le dossier.

Le fond de ma pensée, c'est que nous avons besoin du produit. Je voterai un SMR important à cause de la gravité de la pathologie et l'absence d'alternative, mais je comprends que la Commission vote différemment. Pour l'ASMR, je ne peux pas aller plus loin que V puisque VI n'existe pas.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Il est étonnant que tu présentes des études avec 80 patients par étude et qu'en six mois, l'ATU ait 300 patients, et que Sanofi ne puisse pas faire une étude mieux bâtie et mieux balancée que celle présentée.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- J'en ai discuté en aparté avec je ne sais plus lequel d'entre vous. Nous avons de grosses difficultés avec les immunothérapies. Elles ont été beaucoup « vendues », en termes de promotion, comme le traitement universel du cancer, avec l'idée que cela allait résoudre tous les problèmes de toutes les pathologies. Vous vous êtes rendu compte que ce n'est évidemment pas vrai. Comme dans un certain nombre de modèles tumoraux, comme nous avons des résultats spectaculaires et importants, beaucoup de cancérologues pensent que ce sont des molécules qui ont changé la prise en charge de pas mal de cancer.

Arrive la petite musique dans beaucoup de centres que l'on ne peut pas faire d'étude comparative tellement le nouveau est mieux. C'est le problème. Je ne partage pas. Cela nous pénalise sans arrêt sur ces produits. Nous avons eu le problème du BAVENCIO dans le Merkel. On en aura d'autres.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- La fréquence du Merkel n'est pas tout à fait la même. Par ailleurs, les effets secondaires de ce traitement sont loin d'être négligeables chez des gens de plus de 70 ans en moyenne.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Dans l'ATU, il y a 20 cas de décès fatal, dont 8 liés au traitement. Est-ce habituel avec ce type d'immunothérapie ?

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Il y a un greffé qui est décédé. Les anti-PD1 chez les greffés sont à utiliser avec énormément de précautions. C'est même théoriquement une contre-indication.

Globalement sur les anti-PD1, les études réalisées comparant les cohortes de tumeurs confondues, de patients âgés ou de patients jeunes, cela ne change pas grand-chose à la tolérance. Au contraire, les gens âgés seraient plutôt mieux tolérants des anti-PD1 que les patients jeunes. La tolérance des mono-immunothérapies, par rapport à beaucoup d'autres anticancéreux, n'est pas difficile à gérer. C'est le problème des effets immuno-médiés. Il faut les anticiper, les surveiller, les prévenir. Cela se gère très bien. Les patients qui ont vécu la chimiothérapie et vivent les anti-PD1, quel que soit le modèle tumoral, ce n'est pas la peine de leur faire un dessin. Ils disent très vite qu'ils ne veulent plus de chimiothérapie. Le quotidien d'un patient sous anti-PD1 est relativement facile. Il est sûr que s'il fait une myopathie, une myasthénie ou une insuffisance hépatocellulaire, cela se passe moins bien, mais ce n'est pas si fréquent.

Franchement, pour un patient de 75 ans, entre le platine et un anti-PD1, je n'ai aucune hésitation, c'est l'anti-PD1.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Dans le DP, il est indiqué comme comparateur possible, en s'appuyant sur les recommandations des sociétés savantes, il y a la bléomycine, le 5FU et le cetuximab. De la conversation précédente, j'ai cru comprendre que ce n'est pas parce qu'un produit n'a pas l'AMM dans l'indication qu'il ne peut pas être comparateur. On aurait pu faire une étude comparative. Le dossier est typiquement le dossier de développement d'un produit. Il y a une phase I pour la dose, une phase II pour savoir si cela vaut le coup de continuer, puis on fait une phase III, et là, on va à la commission d'AMM.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Une étude aurait pu être réalisée versus un anti-EGFR, même s'il n'a pas l'AMM, ou versus une chimiothérapie. Encore une fois, la pauvreté du dossier me gêne.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- C'est calamiteux.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je suis intéressé de voir Bernard Guillot avoir les mêmes états d'âme dans cette molécule que nous pneumologues avons de temps en temps dans les anti-PD1 ou les thérapeutiques ciblées avec un développement embryonnaire. Néanmoins, malheureusement, c'est difficile d'être blanc ou noir dans la mesure où nous sommes le témoin depuis 5 à 10 ans d'un basculement, même si ce n'est pas la panacée. Quand Bernard Guillot dit qu'il y a des réponses prolongées, en pneumologie, nous avons des gens sous anti-PD1 depuis deux ou trois ans. Ils encombrent les hôpitaux de jour, car nous n'étions pas habitués. Cela nous pose des problèmes de main d'œuvre.

Il serait facile de dire : « Il y a trois patients, revenez dans 10 ans. » Malheureusement, il y a des présomptions d'efficacité qui font que l'on ne peut pas rejeter de but en blanc, sachant que c'est une AMM conditionnelle et il faut que la Commission ait un tiroir AMM conditionnelle/ASMR conditionnelle pour le sortir à chaque fois.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Dans la doctrine, il y a un tiroir SMR conditionnel.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Clairement nous avons besoin d'essais comparatifs avec les anti-PD1. C'est problématique dans beaucoup beaucoup d'indications de ne pas avoir ces essais comparatifs. Il faut noter que dans les données du DP, l'efficacité des anti-EGFR n'est pas si éloignée, en tout cas, de celle de l'anti-PD1. Nous avons vraiment besoin d'essais comparatifs.

Pour rebondir sur ce que disait Michel Clanet, 8 décès toxiques dans la cohorte de l'ATU sur un peu moins de 200 patients. Sur un peu moins de 200 patients sur les trois cohortes des essais, il y a cinq décès toxiques.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Dans une situation où ils mélangent réponses complètes et partielles de façon relativement habile.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'est toujours le cas.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Parfois, ils le distinguent dans un deuxième lieu.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Nous les avons. Les taux de réponses totales, c'est 10 sur 59 dans la cohorte, 1, 10 sur 78 dans la cohorte 2 et 2 sur 52 dans la cohorte 3. C'est 11 % au total (22 patients). Nous avons les chiffres de la réponse complète.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.**- Par rapport à la chimiothérapie, pourquoi l'industriel ne fait aucune étude de qualité de vie ?

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Il faut lui demander à lui. Sanofi a un centre à Montpellier, mais je ne suis pas suffisamment proche...

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Pour en revenir au départ de l'affaire, c'est une pathologie extrêmement grave, délabrante à ce stade. Il n'y a pas tellement d'alternative ayant prouvé un niveau d'efficacité. Nous avons parlé du cetuximab. De mémoire, il n'a jamais été comparé à rien. Nous avons un taux de réponse avec une durée de réponse (c'est surtout ça qui est intéressant) d'une année en moyenne.

En plus, il y a une AMM conditionnelle. Il va répondre aux questions posées. Nous sommes dans la même discussion que ce matin. Il faut donner un accord. Sinon, nous faisons quoi des malades ? L'ATU va tomber parce qu'il a une AMM. Que voit-on leur donner ?

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Il y a bléomycine, 5FU ou cetuximab. C'est dans les recommandations des sociétés savantes. Cela ne marche pas, les recommandations des sociétés savantes ? C'est embêtant !

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Nous ne pouvons pas demander à mettre comme comparateur cetuximab qui a encore moins de preuve que celui-là.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- C'est normal qu'il ait moins de preuve, il est hors AMM.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Nous n'allons pas donner.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Si, nous avons dit tout alors que nous pouvions prendre un produit hors AMM comme comparateur.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.**- Il y a une association significativement d'essais incluant des inhibiteurs de checkpoint avec des études de phase II. C'est exactement la même problématique que dans le Hodgkin. L'insuffisance est trop importante.

Sur les critères d'éligibilité à la chirurgie ou la radiothérapie, est-ce lié à la tumeur ou au patient ? Est-ce bien consensuel et validé ou est-ce au bon vouloir du clinicien ou du chirurgien ou du radiothérapeute ?

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Si l'opérateur, c'est moi, tous les patients sont inéligibles à la chirurgie. La décision d'inéligibilité à la chirurgie se fait en RCP avec les chirurgiens plasticiens. Ce sont en général des patients qui sont déjà multi-opérés et dont soit l'intervention n'est pas possible, puisqu'on risque de sectionner la carotide ou un envahissement vasculaire, soit les morbidités de l'intervention, nécessitant des amputations de visage, sont non acceptables par la plupart des gens, médecins ou malades. Ce n'est pas parce que cela me paraît un peu gros pour mes compétences.

Pour la radiothérapie, ce sont en général des patients qui ont déjà été irradiés. Comme la dose nécessaire pour tenter de stériliser un carcinome épidermoïde cutanée, c'est la dose

totale qu'il peut recevoir au cours de sa vie sur la topographie donnée, on ne peut pas en remettre une couche. S'ils ont déjà été irradiés, on ne peut pas les réirradier.

Les critères sont relativement standardisables.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Nous comprenons l'impatience des onco-dermatologues à disposer de ce médicament, mais comme vous êtes bien coordonnés entre vous, y a-t-il une étude en cours pour démontrer de façon plus claire l'efficacité du traitement ?

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Deux éléments de réponse. Un autre anti-PD1 fait actuellement l'objet d'une étude académique qui est aussi ouverte. Vous ne serez pas plus satisfaits.

L'ATU, il y a beaucoup de patients. Je reviens sur ce que je disais ce matin. Si les laboratoires et les sociétés savantes mettent les moyens pour retourner aux sources et reprendre tous les dossiers des patients qui ont eu en ATU, pour regarder ce qu'ils ont eu, la durée du traitement, la réponse objective, partielle, totale, la tolérance, nous pouvons avoir des données de vie importantes. Nous avons 370 malades. Si les sociétés savantes et le laboratoire Sanofi sont d'accord pour une collaboration là-dessus, c'est réalisable.

**M<sup>me</sup> LA PRÉSIDENTE.**- C'est regrettable qu'ils ne l'aient pas fait avant de présenter un dossier avec cette qualité de résultats.

**M. Le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Je ne connais pas Sanofi.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Sans autre question ni commentaire, nous allons voter.

La firme demande un SMR important et une ASMR IV.

Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 6 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 2 voix

SMR insuffisant : 6 voix

**M. Le P<sup>r</sup> CLANET.**- Il y a plus de suffisants que d'insuffisants.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Nous regardons la doctrine.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il y a deux choix pour la présidente : soit votre voix compte double et c'est SMR insuffisant, mais ça ne représente peut-être pas les votes de la commission, puisqu'il y avait plus de suffisants que d'insuffisants, soit vous choisissez les deux motions majoritaires (important et insuffisant) et vous remettez au vote de l'entièreté de la commission.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Nous allons choisir celle qui est plus démocratique. Nous allons recommencer avec SMR important d'un côté et SMR insuffisant de l'autre.

Qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 7 voix

SMR insuffisant : 8 voix

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- C'est donc un SMR insuffisant qui passe.

Nous ne nous occupons pas de l'ASMR.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Pourrais-je faire un rectificatif ? Il a été dit que la date de mise à disposition du 3TC était 2001. L'AMM a été octroyée le 8 août 1996.

**M<sup>me</sup> DEGOS, Présidente.**- Oui, c'est très ancien.

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