



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 MARS 2020

cemiplimab
LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La plupart des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) sont de bon pronostic car facilement traités par chirurgie, voire radiothérapie. Cependant, dans de très rares cas, ces lésions progressent vers des formes localement avancées qui ne permettent plus de recourir à la chirurgie ni à la radiothérapie curative (CEC_{la}) et vers des formes avec métastases intra-lymphatiques, ganglionnaires puis à distance (CEC_m).

Les stades avancés de carcinome épidermoïde cutané ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie sont traités par chimiothérapie systémique dont les résultats sont faibles ou par des thérapies ciblées anti EGFR utilisés hors AMM avec des résultats variables selon les molécules : un taux de réponse de 16% sous géfitinib avec une médiane de survie globale de 12,9 mois ; un taux de

réponse de 28% sous cetuximab et une médiane de survie globale de 8,1 mois et un taux de réponse de 31% sous panitumumab et une médiane de survie globale de 11 mois.

Place du médicament

En l'état actuel des données de faible niveau de preuve, la Commission considère que LIBTAYO (cemiplimab) est une option thérapeutique de 1^{ère} ligne de traitement carcinome épidermoïde cutané ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie. En l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, sa place dans la stratégie thérapeutique reste à préciser.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. »
SMR	Compte tenu : - des données disponibles fondées sur 3 cohortes issues d'une étude de phase II non comparative qui ont montré un effet du cemiplimab sur le taux de réponse objective dans une population hétérogène ayant un carcinome cutané localement avancé ou métastatique, - des données de tolérance limitées tant sur la durée de suivi que sur l'effectif, - de l'impossibilité de déterminer la place précise de cette spécialité dans le traitement du carcinome épidermoïde cutané faute de comparaison aux alternatives disponibles dans cette situation représentées par des chimiothérapies utilisées principalement en monothérapie ou des thérapies ciblées notamment par cetuximab (hors AMM) au stade avancé de cette maladie, la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, le service médical rendu par LIBTAYO (cemiplimab) est faible dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Prenant en compte à la fois : - les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué deux schémas posologiques du cemiplimab, - l'absence de comparaison aux alternatives thérapeutiques disponibles, la Commission considère que LIBTAYO (cemiplimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé ne relevant pas de chirurgie ou de radiothérapie.
ISP	LIBTAYO (cemiplimab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt en termes de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel des données de faible niveau de preuve, la Commission considère que LIBTAYO (cemiplimab) est une option thérapeutique de 1ère ligne de traitement carcinome épidermoïde cutané ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie. En l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, sa place dans la stratégie thérapeutique reste à préciser.
Population cible	Environ 1000 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de LIBTAYO (cemiplimab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. »

Le cemiplimab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type G4 (IgG4) qui se lie au récepteur de mort cellulaire programmé-1 (PD-1) et bloque son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2. Il potentialise les réponses des cellules T, y compris les réponses anti-tumorales, en bloquant la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2.

LIBTAYO dispose d'une AMM conditionnelle obtenue le 28 juin 2019 assortie d'une demande d'études suivantes :

- afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du cemiplimab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final de l'étude 1540, étude pivot de phase 2, pour les cohortes 1-3.(date d'échéance : 31 octobre 2022) ;
- afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du cemiplimab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre une analyse intermédiaire de l'étude, simple bras, dans la même population [étude 1540, cohorte 6]. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit investiguer les biomarqueurs afin de confirmer que l'expression PD-L1 n'est pas prédictive de l'efficacité (date d'échéance : 31 mars 2023).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 350 mg de cemiplimab, administrée toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. »

04 BESOIN MEDICAL

Le carcinome épidermoïde cutané (CEC), ou carcinome spino-cellulaire vient au deuxième rang des cancers de la peau par ordre de fréquence, après le carcinome basocellulaire. Il représente 20% des cancers non-mélanome de la peau¹.

L'incidence annuelle du CEC en France est estimée à 30/100 000 dans la population générale. L'âge moyen de découverte est de 76 ans. La prévalence et l'incidence du CEC augmentent, du fait du vieillissement de la population et des habitudes d'exposition solaire.

¹ Rogers H, Weinstock M, Harris A, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. Arch Dermatol 2010 Mar;146(3):283-7.

La plupart des CEC sont de bon pronostic car facilement traités par chirurgie, voire radiothérapie. Cependant, dans de très rares cas, ces lésions progressent vers des formes localement avancées qui ne permettent plus de recourir à la chirurgie ni à la radiothérapie curative (CEC_{la}) et vers des formes avec métastases intra-lymphatiques, ganglionnaires puis à distance (CEC_m). Elles sont à l'origine d'envahissement et de destructions locales, de défigurations invalidantes du fait de leur localisation et de leur taille ou de la dissémination à distance pour les formes métastatiques. Les conséquences fonctionnelles de la maladie sont notamment à type de mutilations d'une partie du visage, des douleurs importantes dues aux infiltrations péri-nerveuses, des saignements, des infections et sepsis.

Les stades avancés ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie sont traités, pour les patients éligibles, par chimiothérapie systémique dont les résultats sont faibles ou par des thérapies ciblées anti EGFR utilisées hors AMM avec des résultats variables selon les molécules : un taux de réponse de 16% sous géfitinib (IRESSA) avec une médiane de survie globale de 12,9 mois ; un taux de réponse de 28% sous cetuximab (ERBITUX) et une médiane de survie globale de 8,1 mois et un taux de réponse de 31% sous panitumumab (VECTIBIX) et une médiane de survie globale de 11 mois².

De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme mal couvert pour cette sous population (dans les stades avancés ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie). L'objectif thérapeutique à ce stade de la maladie est l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les spécialités BLEOMYCINE BELLON (bleomycine), 5FU (fluorouracile) et ERBITUX (cetuximab) sont utilisées hors AMM dans les carcinomes spinocellulaires en s'appuyant sur des recommandations de sociétés savantes^{3, 4} ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de LIBTAYO (cemiplimab).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LIBTAYO (cemiplimab) sont les médicaments cités ci-dessus utilisés en monothérapie ou dans le cadre d'association.

² EPAR LIBTAYO 2019

³ Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. On behalf of the European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015;51(14):1989-2007.

⁴ Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2009), 136, 166-75

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Canada	Oui (22/01/2020)	Le périmètre de l'indication
Europe (hors Royaume-Uni)	Évaluations en cours	Le périmètre de l'indication
Royaume Uni	Oui (07/08/2019)	Le périmètre de l'indication

LIBTAYO dispose depuis septembre 2018 d'une AMM aux Etats Unis dont le libellé est superposable à celui en Europe.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- une étude de phase I (R2810-ONC-1423), de recherche de dose. Du fait de son objectif, elle ne sera pas retenue pour évaluer l'apport thérapeutique de LIBTAYO (cemiplimab) dans cette indication ;
- des données de l'ATU de cohorte (cf. autre donnée)
- une étude de phase II (R2810-ONC-1540), non comparative qui sera analysée ci-après.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude R2810-ONC-1540

Type d'étude	Etude clinique de Phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques du cemiplimab (3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 96 semaines ou 350 mg toutes les 3 semaines pendant 54 semaines). Dans 3 cohortes de patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (2 cohortes métastatiques et une cohorte ayant un carcinome épidermoïde localement avancé), inéligibles à la chirurgie et à la radiothérapie.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 ^{ère} inclusion) : 11/05/16 pour la cohorte 1 ; 14/06/16 pour la cohorte 2 ; 17/07/17 pour la cohorte 3 ; Fin de l'étude pour le critère principal (cut-off d'intérêt des données) : 20 septembre 2018 pour les patients des cohortes 1 et 3 (analyse de suivi de la cohorte 1 et analyse principale de la cohorte 3) ; 10 octobre 2018 pour les patients de la cohorte 2 (analyse principale de la cohorte 2). Les données au cut-off du 27 octobre 2017 de l'analyse principale de la cohorte 1 sont également présentées dans ce dossier.
Objectifs de l'étude	Objectif principal : L'objectif principal était le pourcentage de réponse objective (ORR) chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes cutanées métastatiques et/ou localement avancés, évaluée par un comité mixte d'experts indépendants pour chaque cohorte. Objectifs secondaires : Estimation de l'ORR par les investigateurs ; Estimation de la durée de la réponse (DOR), la survie sans progression (PFS), et la survie globale (OS) ; Estimation du pourcentage de patients répondeurs complets (CR) ; Evaluation de la tolérance du cemiplimab ; Evaluation du profil de pharmacocinétique du cemiplimab ; Evaluation de l'immunogénicité du cemiplimab ;

	Evaluation de l'impact du cemiplimab sur la qualité de vie via le questionnaire EORTC QLQ-C30.
Schéma de l'étude ⁵	Caractéristiques des patients par cohorte de traitement : Les patients des cohortes 1 et 3 étaient atteints de CEC métastatiques ; Les patients de la cohorte 2 étaient atteints de CEC localement avancés non éligibles à la chirurgie et à la radiothérapie. Schéma de l'étude <pre> graph LR C1["CECm Cohorte 1 N= 59"] --> T1["LIBTAYO 3 mg/Kg Q2W Pendant 96 semaines"] C2["CEC Ia Cohorte 2; N= 78"] --> T1 T1 --> E1["Evaluation de la réponse clinique Q8W"] C3["CECm Cohorte 3; N=56"] --> T2["LIBTAYO 350 mg Q3W Pendant 54 semaines"] T2 --> E2["Evaluation de la réponse clinique Q9W"] </pre> Après une phase de sélection de 28 jours : Les patients des cohortes 1 et 2 ont reçu jusqu'à 12 cycles de 56 jours (8 semaines) de traitement, soit 96 semaines de traitement (soit jusqu'à 1,8 ans). Les patients ont été traités par perfusions de 3mg/kg de cemiplimab toutes les 2 semaines (Q2W), à J1, J15±3, J29±3, et J43±3 de chaque cycle. L'évaluation de la tumeur était réalisée à chaque fin de cycle. Les patients de la cohorte 3 ont reçu jusqu'à 6 cycles de 9 semaines de traitement jusqu'à 54 semaines. Les patients ont été traités par perfusions à dose fixe de 350 mg de cemiplimab toutes les 3 semaines (Q3W), à J1, J22±3, J43±3, de chaque cycle. L'évaluation de la tumeur était réalisée à chaque fin de cycle. Pour les patients de la cohorte 1 ou de la cohorte 2 qui ont terminé les 12 cycles de traitement ou pour les patients de la cohorte 3 qui ont terminé 6 cycles de traitement sans progression de la maladie et ont, par la suite, connu une progression de la maladie au cours de la période de suivi en l'absence de traitement anticancéreux systémique, une reprise du traitement par le cemiplimab 350 mg IV Q3W était autorisé jusqu'à 108 semaines (maximum 12 cycles de retraitement). Après la période de traitement ou de retraitement, ou dans le cas où les patients ont cessé prématurément le traitement, un suivi prolongé tous les 4 mois pendant 1 an a été réalisé. Après cette période, les patients ont été suivis trimestriellement pour la survie et le statut du traitement des tumeurs et, si possible, jusqu'au décès. Le statut de suivi de survie pouvait être déterminé lors des visites à l'hôpital ou par téléphone avec le patient, un membre de sa famille ou son médecin.
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Carcinome épidermoïde cutané invasif histologiquement confirmé ; - Pour les patients atteints de CEC métastatiques : au moins une lésion mesurable pour laquelle le diamètre maximal est ≥ 10 mm selon les critères radiologiques RECIST 1.1 ; - Pour les patients atteints de CEC localement avancés non résécables : au moins une lésion mesurable pour laquelle le diamètre le plus long (LD) et le diamètre perpendiculaire sont tous deux ≥ 10 mm. - ECOG ≤ 1 ; - Ages des patients ≥ 18 ans ; - Fonction hépatique : bilirubinémie totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou $\leq 3 \times \text{LSN}$ si métastases hépatiques ; [transaminases]_{plasmatiques} $\leq 3 \times \text{LSN}$ ou $\leq 5 \times \text{LSN}$ si métastases hépatiques ; [PAL]_{plasmatique} $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ ou $\leq 5 \times \text{LSN}$ si métastases osseuses ou hépatiques ; - Fonction rénale : [créatinine]_{sérique} $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou $\text{CL}_{\text{créatinine}} > 30$ mL/min ;

⁵ Deux autres cohortes de patients 4 et 5 évaluant respectivement un nouveau schéma posologique et une nouvelle forme galénique d'administration (voie injectable sous-cutanée) ont été ajoutées par amendement au protocole de l'étude le 23 août 2018. Le recrutement étant en cours, les données n'ont pas été encore analysées et ne sont ainsi pas détaillées dans le dossier.

	- Espérance de vie anticipée > 12 semaines ; - Pour les patients atteints de CEClA : *La chirurgie doit être considérée comme contre-indiquée par le chirurgien dermatologue, ORL ou plasticien. *La radiothérapie ne doit pas être appropriée. Principaux critères de non-inclusion : - Maladie auto-immune en cours ou au cours des 5 années précédant l'inclusion dans l'étude, et nécessitant un traitement immunosuppresseur. A l'exception de : vitiligo, asthme de l'enfant résolu, diabète de type 1, hypothyroïdie résiduelle, et psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique ; - Traitement préalable par agents bloquant PD-1/PD-L1 ; - Traitement préalable avec d'autres agents immunomodulateurs moins de 4 semaines avant la première dose de cemiplimab ; - Métastases cérébrales non traitées pouvant être considérées comme actives ; - Doses de corticostéroïdes immunosuppresseurs (> 10 mg de prednisone par jour ou l'équivalent) dans les 4 semaines précédant la première dose de cemiplimab ; <i>Note : Les patients nécessitant un bref traitement par corticostéroïdes (par exemple, à titre de prophylaxie pour des examens d'imagerie en raison d'un risque d'hypersensibilité aux produits de contraste) ne sont pas exclus.</i> - Infection active nécessitant un traitement, incluant infections par VIH/VHB/VHC. - Antécédents de pneumopathie non infectieuse au cours des 5 dernières années. - Hypercalcémie de grades ≥ 3 à l'inclusion ; - Tout traitement systémique anticancéreux, expérimental ou non, dans les 30 jours précédant l'administration initiale de cemiplimab ; Radiothérapie dans les 14 jours précédant l'administration initiale de cemiplimab ; - Femme allaitante ; - Tests de grossesse positifs ; - Maladie cancéreuse concomitante au CEC dans les 3 ans qui précèdent le traitement par cemiplimab ; - Patients précédemment traités par inhibiteurs BRAF ;
Cadre et lieu de l'étude	35 centres d'investigation clinique dans trois pays les Etats-Unis, l'Australie et l'Allemagne.
Traitements de l'étude	Les patients ont reçu du cemiplimab jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou achèvement du traitement prévu (3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 96 semaines ou 350 mg toutes les 3 semaines pendant 54 semaines).
Critère de jugement principal	Pourcentage de réponse objective (ORR) défini par la proportion de patients avec une réponse complète (CR) ou partielle (PR) évaluée et confirmée par un comité mixte d'experts indépendants pour chaque cohorte, selon les critères RECIST 1.1 (voir annexe 2). L'ORR était déterminé à partir de la proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale confirmée (BOR) une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR) au traitement sur au moins deux évaluations consécutives à des intervalles de temps d'au moins 4 semaines.
Critères de jugement secondaires	• Efficacité • Pourcentage de contrôle durable de la maladie (DDCR) : défini par la proportion de patients avec une réponse complète (CR), partielle (PR) ou stable (SD), sans progression pendant au moins 105 jours ; • Durée de la réponse (DOR) : défini comme le temps entre la meilleure réponse globale confirmée (CR ou PR) du patient et la progression radiologiquement documentée de la maladie ou le décès du patient (selon la première occurrence). • Délai de réponse (TTR) : défini comme le temps entre l'initiation du traitement et la réponse clinique partielle (PR) ou complète (CR), selon la première occurrence ; • Survie sans progression (PFS) : définie comme le temps entre l'initiation du traitement et la progression radiologiquement documentée de la maladie ou le décès du patient (selon la première occurrence). Les patients n'ayant pas progressé au cours de la période de suivi ont été censurés lors de la dernière évaluation. • Survie globale (OS) : définie comme le temps entre l'initiation du traitement et le décès (toutes causes). Les patients qui ne sont pas décédés au cours de la période de suivi ont été censurés lors de la dernière évaluation ; • Pourcentage de patients répondeurs complets (CR) : proportion de patients avec une CR. • ORR calculé sur la base de l'examen clinique des investigateurs à l'aide des critères d'évaluation de la réponse tumorale RECIST 1.1 ou du critère de réponse composite.

	• Variations du score de qualité de vie par questionnaire EORTC QLQ-C30. • Tolérance • Pharmacocinétique • [cemiplimab]sériques • Immunogénicité (Anticorps anti-cemiplimab)
Taille de l'échantillon	Les tailles d'échantillon de chaque cohorte de traitement ont été estimées de façon à ce que les limites inférieures des IC95% des ORR estimés soient cliniquement pertinentes. Hypothèses nulles statistiques par cohortes de traitement : Cohorte 1: H0: ORR = 15% vs. H1: ORR ≠ 15%, Cohorte 2: H0: ORR = 25% vs. H1: ORR ≠ 25% Cohorte 3: H0: ORR = 15% vs. H1: ORR ≠ 15% Pour les cohortes 1 et 3, 50 patients (dans chaque cohorte) permettaient d'atteindre 85% de puissance pour rejeter l'hypothèse nulle. Pour la cohorte 2, 72 patients permettaient d'atteindre 90% de puissance pour rejeter l'hypothèse nulle. Afin de tenir compte des patients qui sont sortis prématurément de l'étude, la taille des échantillons a été augmentée de 5%. Par conséquent, les effectifs patients prévus étaient : 53 patients pour la cohorte 1, 76 patients pour la cohorte 2, 53 patients pour la cohorte 3.
Principales populations d'analyse	Population d'analyse d'efficacité FAS : la population FAS comprenait tous les patients sélectionnés et jugés éligibles à la poursuite de l'étude. Il s'agit de la population d'analyse de l'ensemble des critères de jugement d'efficacité. Population d'analyse de tolérance : la population d'analyse de tolérance comprenait l'ensemble des patients inclus et ayant reçu le traitement de l'étude. Population d'analyse d'immunogénicité (ADA) : la population d'analyse d'immunogénicité incluait tous les patients ayant reçu le traitement de l'étude, qui avaient au moins un résultat d'immunogénicité post-inclusion.
Méthode d'analyse des résultats	Le critère de jugement principal (ORR) a été analysé par approche binomiale exacte de l'intervalle de confiance, c'est-à-dire : si la limite inférieure de l'IC95% excluait la valeur contrôle historique de l'ORR (28,0% pour les cohortes 1 et 3, et 36,1% pour la cohorte 2) celui-ci n'était pas jugé cliniquement pertinent. Les critères de jugement secondaires de durée de réponse, de PFS et d'OS, sont analysés à partir des médianes et intervalles de confiance à 95% par la méthode de Kaplan-Meier. Les pourcentages de patients répondeurs complets (RC) ont été analysés de manière descriptive avec des intervalles de confiance à 95%.

Résultats :

Un total de 193 patients a été inclus dans 3 cohortes de patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané : (2 cohortes métastatiques et une cohorte ayant un carcinome épidermoïde localement avancé) :

- Cohorte 1 (métastatique traitée à 3 mg / kg toutes les deux semaines) : N= 59 ;
- Cohorte 2 (localement avancé traitée à 3 mg / kg toutes les deux semaines) : N= 78 ;
- Cohorte 3 (métastatique traitée à 350 mg toutes les 3 semaines.) : N= 56 ;

A l'inclusion, les patients avaient une médiane d'âge de 72 ans et il s'agissait principalement d'hommes (83,4%).

Les patients étaient majoritairement atteints de CEC localisés au niveau de la tête et du cou (67,9%) et le délai moyen entre le diagnostic initial et la première dose de cemiplimab était de 48,9 mois soit environ 4 ans.

Plus d'un tiers de l'ensemble des patients (33,7%) avait un tissu tumoral histologiquement faiblement différencié.

Environ un tiers des patients (n=65) avait reçu au moins un traitement anticancéreux au préalable : 33 patients de la cohorte 1, 12 patients de la cohorte 2 et 20 patients de la cohorte 3. Il s'agissait de traitement par sels de platine, par anticorps monoclonaux (cetuximab), et par d'autres chimiothérapies cytotoxiques, notamment : analogues des bases pyrimidiques, taxanes, inhibiteurs de protéines kinases.

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des patients inclus dans l'étude 1540, par cohorte de traitement (population FAS)

	Cohorte 1* CECm 3mg/kg Q2W <u>Analyse de suivi</u> (N=59)	Cohorte 2** CECla 3 mg/ kg Q2W <u>Analyse principale</u> (N=78)	Cohorte 3* CECm 350 mg Q3W <u>Analyse principale</u> (N=56)	Total*** (N=193)
Age (année)				
Moyenne (ET)	70,4 (10,11)	72,5 (11,15)	69,7 (12,75)	71,1 (11,35)
Médiane	71,0	74,0	71,0	72,0
Min : Max	38 : 93	45 : 96	38 : 90	38 : 96
Sexe, n (%)				
Homme	54 (91,5%)	59 (75,6%)	48 (85,7%)	161 (83,4%)
Femme	5 (8,5%)	19 (24,4%)	8 (14,3%)	32 (16,6%)
Statut de performance ECOG, n (%)				
0	23 (39,0%)	38 (48,7%)	25 (44,6%)	86 (44,6%)
1	36 (61,0%)	40 (51,3%)	31 (55,4%)	107 (55,4%)
Région géographique, n (%)				
Australie	24 (40,7%)	8 (10,3%)	22 (39,3%)	54 (28,0%)
Allemagne	6 (10,2%)	10 (12,8%)	12 (21,4%)	28 (14,5%)
Etats-Unis	29 (49,2%)	60 (76,9%)	22 (39,3%)	111 (57,5%)
Site primaire tumorale, n (%)				
Tête et cou	38 (64,4%)	62 (79,5%)	31 (55,4%)	131 (67,9%)
Autres	21 (35,6%)	16 (20,5%)	25 (44,6%)	62 (32,1%)
Grade histologique, n (%)				
Bien différenciée	9 (15,3%)	26 (33,3%)	6 (10,7%)	41 (21,2%)
Modérément différenciée	19 (32,2%)	24 (30,8%)	20 (35,7%)	63 (32,6%)
Faiblement différenciée	24 (40,7%)	22 (28,2%)	19 (33,9%)	65 (33,7%)
Non différenciée	0	1 (1,3%)	0	1 (0,5%)
Non déterminée	7 (11,9%)	5 (6,4%)	11 (19,6%)	23 (11,9%)
Temps écoulé entre le diagnostic initial et la première dose de cemiplimab (mois)				
Moyenne (ET)	53,0 (59,23)	53,1 (80,40)	38,7 (39,00)	48,9 (64,17)
Médiane	29,1	22,7	30,7	27,9
Min : Max	3 : 255	0 : 522	1 : 183	0 : 522
Stade au diagnostic initial, n (%)				
Stade 0	0	0	1 (1,8%)	1 (0,5%)
Stade I	7 (11,9%)	5 (6,4%)	6 (10,7%)	18 (9,3%)
Stade II	12 (20,3%)	15 (19,2%)	7 (12,5%)	34 (17,6%)
Stade III	6 (10,2%)	12 (15,4%)	3 (5,4%)	21 (10,9%)
Stade IV	15 (25,4%)	13 (16,7%)	21 (37,5%)	49 (25,4%)
Inconnu	19 (32,2%)	31 (39,7%)	17 (30,4%)	67 (34,7%)
Manquant	0	2 (2,6%)	1 (1,8%)	3 (1,6%)
Stade tumoral T à l'inclusion (classification TNM), n (%)				
TX	29 (49,2%)	5 (6,4%)	22 (39,3%)	56 (29,0%)
T0	0	0	6 (10,7%)	6 (3,1%)
T1	4 (6,8%)	8 (10,3%)	4 (7,1%)	16 (8,3%)
T2	13 (22,0%)	27 (34,6%)	13 (23,2%)	53 (27,5%)
T3	3 (5,1%)	14 (17,9%)	3 (5,4%)	20 (10,4%)
T4	10 (16,9%)	24 (30,8%)	8 (14,3%)	42 (21,8%)
Stade ganglionnaire N à l'inclusion (classification TNM), n (%)				
NX	9 (15,3%)	5 (6,4%)	8 (14,3%)	22 (11,4%)
N0	10 (16,9%)	71 (91,0%)	12 (21,4%)	93 (48,2%)
N1	15 (25,4%)	0	10 (17,9%)	25 (13,0%)
N2	6 (10,2%)	0	7 (12,5%)	13 (6,7%)
N2A	0	0	2 (3,6%)	2 (1,0%)
N2B	4 (6,8%)	1 (1,3%)	10 (17,9%)	15 (7,8%)
N2C	7 (11,9%)	0	5 (8,9%)	12 (6,2%)
N3	8 (13,6%)	1 (1,3%)	2 (3,6%)	11 (5,7%)

	Cohorte 1* CECm 3mg/kg Q2W <u>Analyse de suivi</u> (N=59)	Cohorte 2** CECia 3 mg/ kg Q2W <u>Analyse principale</u> (N=78)	Cohorte 3* CECm 350 mg Q3W <u>Analyse principale</u> (N=56)	Total*** (N=193)
Stade métastatique M à l'inclusion (classification TNM), n (%)				
MX	0	0	1 (1,8%)	1 (0,5%)
M0	14 (23,7%)	78 (100%)	12 (21,4%)	104 (53,9%)
M1	45 (76,3%)	0	43 (76,8%)	88 (45,6%)
Statut métastatique, n (%)				
A distance	45 (76,3%)	-	43 (76,8%)	88 (76,5%)
Ganglionnaire	14 (23,7%)	-	12 (21,4%)	26 (22,6%)
Manquant	0	-	1 (1,8%)	1 (0,9%)

* Cut-off des données le 20 septembre 2018

** Cut-off des données le 10 octobre 2018

*** Total des données aux cut-off du 20 septembre 2018 (analyse de suivi de la cohorte 1 et analyse principale de la cohorte 3) et du 10 octobre 2018 (cohorte 2)

Le suivi médian global des patients de l'étude était de 9,4 mois.

Le tableau 2, ci-dessous résume les résultats d'efficacité évalués par une revue centralisée indépendante.

Tableau 2 : résultats d'efficacité de l'étude de phase II 1540

	Cohorte 1** CECm 3mg/kg Q2W <u>Analyse de suivi</u> (N=59)	Cohorte 2*** CECia 3 mg/ kg Q2W mois (N=78)	Cohorte 3** CECm 350 mg Q3W (N=56)
Taux de réponse objective (ORR) confirmé^a	49,2% (35,9; 62,5)	43,6% (32,4; 55,3)	39,3% (26,5; 53,2)
Réponse complète (CR)	16,9%	12,8%	3,6%
Réponse partielle (RP)	32,2%	30,8%	35,7%
Maladie stable (SD)	15,3%	35,9%	14,3%
Progression (PD)	16,9%	11,5%	26,8%
Durée de réponse (DR)^a	NR	NR	NR
Médiane (Extrêmes) (mois)	(2,8-21,6+)	(1,9 – 24,2+)	(2,1-11,1+)
Patients avec une DR ≥ 6 mois, %	93,1%	67,6%	63,6%
Délai de réponse Médiane (Extrêmes) (mois)	1,9 (1,7: 9,1)	1,9 (1,8: 8,8)	2,1 (2,0: 8,3)
Survie sans progression (SSP)^{a, c}			
Médiane	18,4 (7,3, NE)	NR (9,2, NE)	10,4 (3,6, NE)
A 6 mois	66,0% (52,0; 76,8)	71,5% (58,9; 80,9)	59,3% (45,0; 71,0)
A 12 mois	53,1% (39,1; 65,2)	58,1% (43,7; 70,0)	44,6% (26,5; 61,3)
Survie globale^{a, c, d}			
12 mois	81,3% (68,7; 89,2)	93,2% (84,4; 97,1)	76,1% (56,9; 87,6)

a. Dans les groupes 1, 2 et 3, la durée médiane de suivi était respectivement de 16,5, 9,3 et 8,1 mois.

b. Ne comprend que les patients avec une guérison complète d'une atteinte cutanée antérieure ; les patients CEC localement avancé de l'étude 1540 ont dû subir une biopsie pour confirmer leur réponse complète.

c. Basé sur les estimations de Kaplan Meier.

d. La survie globale ne nécessite pas de revue centrale.

NR : non atteinte

On note que l'AMM a retenu dans la rubrique posologie du RCP uniquement le schéma posologique de 350 mg de cemiplimab, administré toutes les 3 semaines qui correspond à celui testé dans la cohorte 3 métastatique (n=56). Par ailleurs, le RCP indique qu'en suivant des schémas posologiques de 1 mg/kg à 10 mg/kg toutes les 2 semaines et de 350 mg toutes les 3 semaines, la cinétique du cemiplimab était linéaire et dose-dépendante, suggérant une saturation de la voie médiée par la cible tout au long de l'intervalle posologique. Des expositions similaires au cemiplimab sont atteintes aux doses de 350 mg toutes les 3 semaines et 3 mg/kg toutes les 2 semaines.

07.2 Qualité de vie

En l'absence de comparaison à un traitement actif, aucune donnée de qualité de vie n'est disponible pour cette indication.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude pivot de phase II

La population évaluée est constituée des 193 patients traités par cemiplimab toutes cohortes confondues, avec une durée médiane de traitement de 39 semaines (environ 10 mois).

La fréquence des arrêts de traitements pour événements indésirables (EI) a été de 7,8%. L'EI le plus fréquemment en cause a été la pneumopathie inflammatoire (3,1% [6/193]).

L'incidence des EI graves a été 35,8% et celle des EI de grades ≥ 3 de 44,6%. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents étaient les infections des voies urinaires (4,1% [8/193]), l'anémie (4,1% [8/193]), l'hypertension (3,6% [7/193]), les pneumonies (3,1% [6/193]), la fatigue (2,6% [5/193]) et les pneumopathies (2,6% [5/193]).

Les EI les plus fréquents sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. EI toutes causes les plus fréquents (>10%) - étude R2810-ONC-1540

	Total 3 cohortes n (%)
Tous EI	191 (99,0)
Fatigue	64 (33,2)
Diarrhée	48 (24,9)
Nausée	41 (21,2)
Prurit	37 (19,2)
Rash	29 (15,0)
Toux	28 (14,5)
Constipation	25 (13,0)
Rash maculo-papuleux	23 (11,9)
Arthralgie	22 (11,4)
Anémie	22 (11,4)
Vomissement	21 (10,9)
Hypothyroïdie	20 (10,4)

Au cours de la période de traitement de l'étude, 20 décès ont été rapportés, dont 5 liés à la survenue d'un EI : un décès dans les suites d'une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans le contexte d'une infection pulmonaire, un décès lié à une hémorragie artérielle de la tumeur ainsi que deux décès dont la cause n'a pas été identifiée.

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- 11,4% (22/193) des patients ont eu un EI d'origine immunologique de grade ≥ 3 ,
- 4,1% (8/193) des patients ont eu une réaction liée à la perfusion de grade ≥ 2 et
- 0,5% (1/193) des patients ont eu une réaction allergique de grade ≥ 2 .

7.3.2 Données issues de l'ATU de cohorte

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance relatives à l'utilisation du cemiplimab dans le cadre de son ATU de cohorte (des ATU nominatives ont été octroyées à partir du 2 août 2018). Sur la période du 8 avril 2019 au 8 octobre 2019, sur les 328 patients ayant reçu le cemiplimab en ATU de cohorte, 93 patients (25,5%) ont eu au moins un EI et un total de 282 EI ont été notifiés. 210 EI ont été considérés comme reliés au médicament dont 104 graves et 107 ayant entraîné l'arrêt du médicament.

Les EI les plus fréquents ont été la fièvre (8 ; 3,8% des EI indésirables), l'asthénie (7 ; 3,3%), les lésions hépatocellulaires (7 ; 3,3%) et la cholestase (6 ; 2,9%).

Sur la période de l'ATU, un total de 20 cas d'évolution fatale a été rapporté. Parmi ces 20 cas, 8 cas ont été jugés comme reliés au traitement par le médecin dont un cas de myosite auto-immune et un cas de thyroïdite auto-immune.

Deux signaux de tolérance ont été identifiés au cours de la période et ont conduit à la mise à jour du RCP de l'ATU : « le rejet de greffe / la réaction du greffon contre l'hôte GVHD », et « la myosite », ces événements sont des effets connus des inhibiteurs de PD-L1.

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés : Effets indésirables d'origine immunologique

Risques importants identifiés : Réactions liées à la perfusion

Risque potentiel important : Manque d'efficacité à cause du développement d'anticorps anti cemiplimab.

Information manquante : Tolérance à long terme

A noter que des mesures de réduction du risque comportant notamment la mise à disposition d'un guide patient et d'une carte d'alerte sont prévues dans le PGR.

7.3.4 Données issues du RCP

Les EI rapportés cités ci-dessous sont issus du paragraphe 4.8 Effets indésirables du RCP

A noter que la population étudiée dans le RCP intègre également les patients de la phase I traités à la dose de 100 mg.

« Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître sous cemiplimab. La plupart de ces effets, y compris les effets sévères, ont disparu suite à l'introduction d'un traitement médical adapté ou à l'arrêt du cemiplimab.

La sécurité du cemiplimab a été évaluée chez 591 patients présentant des tumeurs solides avancées, dont 219 patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) avancé et qui ont reçu le cemiplimab en monothérapie dans le cadre de 2 études cliniques (R2810-ONC-1423 et R2810-ONC-1540). Des effets indésirables d'origine immunologique sont apparus chez 20,1 % de patients traités par le cemiplimab lors des essais cliniques, y compris de grade 5 (0,7 %), de grade 4 (1,2 %) et de grade 3 (6,1 %). Ces effets indésirables d'origine immunologique ont entraîné un arrêt définitif du cemiplimab chez 4,4 % des patients. Les effets indésirables d'origine immunologique les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (7,1 %), la pneumopathie inflammatoire (3,7 %), les effets indésirables cutanés d'origine immunologique (2,0 %), l'hyperthyroïdie (1,9 %) et l'hépatite (1,9 %). Les effets indésirables étaient graves chez 8,6 % des patients et ont entraîné un arrêt définitif du cemiplimab chez 5,8 % des patients.

Des effets indésirables cutanés graves (EICG), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés chez des patients recevant du cemiplimab. »

Par ailleurs, le RCP décrit les effets indésirables d'origine immunologique ci-dessous :

- Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique
- Colite d'origine immunologique
- Hépatite d'origine immunologique
- Troubles endocriniens d'origine immunologique
- Effets indésirables cutanés d'origine immunologique
- Néphrite d'origine immunologique
- Autres effets indésirables d'origine immunologique

07.4 Données d'utilisation

Données issues de l'ATU de cohorte

Au cours de l'ATU de cohorte (du 8 avril 2019 au 10 octobre 2019), 328 patients ont reçu du cemiplimab ; parmi eux, 138 patients avaient déjà débuté le traitement dans le cadre d'une ATU nominative. Les patients exposés au cemiplimab étaient principalement âgés de plus de 75 ans (plus de 70%) et majoritairement des hommes (75%). Les patients étaient traités pour un CEC métastatique (44%) ou pour un CEC localement avancé (56%) à proportion quasi égale. A noter que 43% des patients ont reçu au moins un traitement locorégional (chirurgie ou radiothérapie) et 45% au moins un traitement systémique (chimiothérapie, cetuximab, anticorps monoclonal), 55% n'ayant pas reçu de traitement systémique avant l'instauration du cemiplimab.

La durée médiane d'exposition au traitement des patients exposés dans le cadre de l'ATU de cohorte était de 5,98 mois.

Aucune donnée d'efficacité concernant notamment le taux de réponse globale ou la survie globale n'est disponible dans le rapport fourni par le laboratoire.

07.5 Résumé & discussion

L'AMM conditionnelle du cemiplimab (LIBTAYO) a été accordée sur les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques du cemiplimab (3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 96 semaines ou 350 mg toutes les 3 semaines pendant 54 semaines) dans 3 cohortes de patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (2 cohortes métastatiques ayant inclus 59 patients pour l'une et 56 patients pour l'autre et ainsi qu'une cohorte ayant un carcinome épidermoïde localement avancé qui a porté sur 78 patients), inéligibles à la chirurgie et à la radiothérapie.

Le suivi médian global des patients de l'étude était de 9,4 mois.

Le taux de réponse globale (critère de jugement principal) a été 39,3% et de 49,2% dans les cohortes métastatiques et de 43,6% dans la cohorte carcinome localement avancé. Ces réponses étaient principalement partielles puisque le taux de réponse complète a été de 3,6% et de 16,9% dans les cohortes métastatiques et de 2,8% dans la cohorte carcinome localement avancé.

Le délai de réponse a été d'environ 2 mois mais avec des intervalles larges allant de 1,7 à 9,1. La durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucune des 3 cohortes.

La survie sans progression médiane a été de 10,4 mois (IC95% [3,6 ; NE]) à 18,4 mois (IC95% [7,3 ; NE]) pour les patients métastatiques et n'était pas encore atteinte dans la cohorte localement avancé.

La portée de ces résultats est limitée par l'absence de groupe comparateur (ou de contrôle externe prévu a priori). Il convient de souligner que les études mono-bras sont intrinsèquement inadaptées pour démontrer le bénéfice d'un nouveau traitement car il est impossible de déduire ce bénéfice à partir d'une valeur sous traitement sans connaître ce qu'elle aurait été en l'absence du nouveau traitement⁶.

Les données de tolérance sont limitées tant sur la durée de suivi que sur l'effectif. Cependant les principales toxicités relevées ont été d'ordre immunologique et respiratoire (principalement la pneumopathie inflammatoire).

⁶ Cucherat M, et al. Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations. Therapies (2020), <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.12.002>

Au total les données du cemiplimab (LIBTAYO) dans cette indication (AMM conditionnelle) sont fondées sur 3 cohortes issues d'une étude de phase II non comparative qui ont montré un effet du cemiplimab sur le taux de réponse objective (réponses partielles et complètes) de 44% dans une population hétérogène ayant un carcinome cutané localement avancé ou métastatique.

Faute de comparaison aux alternatives disponibles et considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude fournie, l'impact sur la morbidité est difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, LIBTAYO (cemiplimab) n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert dans cette situation.

07.6 Programme d'études

Etude dans le cancer cutané épidermoïde :

Nom de l'étude	Titre	Statut
Etude 1540	- afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du cemiplimab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final de l'étude 1540, étude pivot de phase 2, pour les cohortes 1-3. - afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du cemiplimab pour le traitement des patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre une analyse intermédiaire de l'étude, simple bras, dans la même population [étude 1540, cohorte 6]. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit investiguer les biomarqueurs afin de confirmer que l'expression PD-L1 n'est pas prédictive de l'efficacité ().	Date d'échéance : 31 octobre 2022). Date d'échéance : 31 mars 2023
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03969004	Etude randomisée, placebo –contrôle, en double aveugle évaluant en adjuvant cemiplimab versus placebo après radiothérapie chez des patients présentant un cancer épidermoïde cutané à haut risque	Recrutement prévu FPI Q3 2019

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La plupart des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) sont de bon pronostic car facilement traités par chirurgie, voire radiothérapie. Cependant, dans de très rares cas, ces lésions progressent vers des formes localement avancées qui ne permettent plus de recourir à la chirurgie ni à la radiothérapie curative (CEC_{la}) et vers des formes avec métastases intra-lymphatiques, ganglionnaires puis à distance (CEC_m).

Les stades avancés de carcinome épidermoïde cutané ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie sont traités par chimiothérapie systémique dont les résultats sont faibles ou par des thérapies ciblées anti EGFR utilisés hors AMM avec des résultats variables selon les molécules : un taux de réponse de 16% sous gécitinib avec une médiane de survie globale de 12,9 mois ; un taux

de réponse de 28% sous cetuximab et une médiane de survie globale de 8,1 mois et un taux de réponse de 31% sous panitumumab et une médiane de survie globale de 11 mois⁷.

Place dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel des données de faible niveau de preuve, la Commission considère que LIBTAYO (cemiplimab) est une option thérapeutique de 1ère ligne de traitement carcinome épidermoïde cutané ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie. En l'absence de comparaison aux alternatives disponibles, sa place dans la stratégie thérapeutique reste à préciser.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► Le carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique de ce cancer à visée curative.

► Compte tenu :

- des données disponibles fondées sur 3 cohortes issues d'une étude de phase II non comparative qui ont montré un effet du cemiplimab sur le taux de réponse objective dans une population hétérogène ayant un carcinome cutané localement avancé ou métastatique et,
- des données de tolérance limitées tant sur la durée de suivi que sur l'effectif,

le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

► Il existe des alternatives représentées par des chimiothérapies utilisées principalement en monothérapie ou des thérapies ciblées notamment par cetuximab (hors AMM) au stade avancé de cette maladie.

► LIBTAYO (cemiplimab) est une option thérapeutique de première ligne de traitement du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé ne relevant pas de chirurgie ou de radiothérapie. Toutefois, faute de comparaison aux alternatives disponibles dans cette situation, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa faible prévalence/incidence,
- du besoin médical mal couvert,
- des données préliminaires, non comparatives qui montrent un pourcentage de réponse globale de l'ordre de 45% (critère de jugement principal),
- de l'absence d'étude comparative permettant de préciser la quantité d'effet,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

LIBTAYO (cemiplimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez les patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative ;

La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, le service médical rendu par LIBTAYO (cemiplimab) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

⁷ EPAR LIBTAYO - 2019

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte à la fois :

- les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué deux schémas posologiques du cemiplimab,
- l'absence de comparaison aux alternatives thérapeutiques disponibles,

la Commission considère que LIBTAYO (cemiplimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé ne relevant pas de chirurgie ou de radiothérapie.

09.3 Population cible

La population cible de LIBTAYO correspond aux patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative.

L'incidence annuelle du CEC peut être estimée à partir de registres régionaux tenus dans le Doubs et le Haut-Rhin respectivement depuis 1983 et 1991^{8,9}. Ces registres font état d'une incidence annuelle estimée à 30/100 000 dans la population générale. En 1998, une étude prospective en Champagne-Ardenne a également estimé l'incidence annuelle brute du CEC à 30/100 000 dans la population générale^{10, 11}. En appliquant ce taux d'incidence annuel à la population française (66 992 699 en France au 1er janvier 2019 selon les derniers chiffres de l'INSEE), *l'incidence annuelle des patients souffrant de CEC en France peut être estimée à 20 098 cas.*

Selon l'EPAR moins de 5% des CEC ne relèverait pas d'une chirurgie du fait du stade métastatique ou localement avancé. Par conséquent, ces patients sont candidats à un traitement systémique. Cette estimation peut être considérée comme maximaliste car elle ne prend pas en compte l'utilisation de la radiothérapie. Toutefois, du fait de la localisation fréquente au visage et le caractère infiltrant de ces tumeurs, l'usage de la radiothérapie pour les stades localement avancés peut être considéré comme limité.

Au total, la population cible de LIBTAYO dans cette indication peut être estimée à 1000 patients par an.

⁸ Grange F. Épidémiologie des cancers cutanés en France. In: Dépistage et cancers cutanés [Internet]. Paris: Springer Paris; 2008 [cited 2018 Aug 8]. p. 9–20. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-71050-6_1

⁹ Halna J et al. Etude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1988 à 1996. Résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. *Nouv Dermatol*. 2000;(19):48–55.

¹⁰ Société Française de Dermatologie. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs - Recommandations [Internet]. 2009. Available from: http://ghparis10.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/25/files/2012/10/SOR-carcinome_epidermoide_cutane_rapport-integral.pdf

¹¹ Bernard P, Derancourt C, Arnoult-Coudoux E, Picot R, Delvincourt C, Association des Dermatologues de Champagne-Ardenne. [Skin cancer diagnosis by dermatologists in the region of Champagne-Ardenne: a prospective study]. *Ann Dermatol Venerol*. 2001 Sep;128(8–9):883–7.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 8 janvier 2020 Date d'adoption : 22 janvier 2020 Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon de 7 ml (50 mg/ml). (CIP : 34009 550 672 8 3)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (centralisée) : 28 juin 2019 AMM conditionnelle (engagements dans le cadre de l'AMM : cf. chapitre 01) 1ère ATU nominative le 02/08/2018 et ATU de cohorte octroyée le 11/01/2019 mise en place le 08/04/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	Non encore attribuée