



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mars 2020

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 – Audition

(Le laboratoire rejoint la visioconférence.)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres présents peuvent participer aux débats et au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Les participants peuvent-ils indiquer quand ils sont dans la room ?

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Je suis présente.

M. LE PRÉSIDENT.- Les autres sont là ?

M^{me} DELZONGLE (Sanofi).- Je suis Laure Delzongle de Sanofi.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Je suis M^{me} Massuel de Sanofi.

M. le D^r LE BRAS (Sanofi).- Je suis Frédéric Le Bras de Sanofi.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour, nous vous accueillons à cette réunion originale.

Bonjour, nous allons procéder à l'audition. Vous êtes là pour LIBTAYO. Nous allons nous organiser comme habituellement. Le chef de projet va reprendre les grands points sur ZYNTGLO et puis nous vous cérons la parole.

M. le P^r NIAUDET.- C'est LIBTAYO.

M. LE PRÉSIDENT.- Pardon ! On vous demande simplement d'être très stricts sur le temps. Vous aurez 15 minutes pour vous exprimer et il y aura 10 minutes de question après.

Dans un premier temps, le chef de projet va nous exposer les grandes lignes concernant votre médicament.

Je cède la parole au chef de projet.

Vous êtes d'accord avec la procédure ? Vous avez compris ?

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Concernant nos slides, vont-elles être diffusées par la HAS ou prenons-nous la main pour les passer. Pour l'instant, nous n'avons pas les slides.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous rappelle que la Commission siège sans lien d'intérêt. Pour les slides, tout le monde les a reçues. Soit vous faites la présentation en disant slide 1, 2, etc., soit vous partagez votre écran sur teams. Tout le monde l'a reçu et chacun peut suivre la présentation.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Vous nous donnez quelques minutes pour les ouvrir de notre côté, puisque nous n'avons pas prévu ce cas de figure.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Merci. Excusez-nous, c'est le temps que nous...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je rappelle pour les participants de bien penser à couper les micros quand ils ne parlent pas.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Excusez-nous. Nous avions pensé qu'ils seraient sur votre ordinateur et que vous nous donneriez la main. Je vous prie de nous excuser.

M. LE PRÉSIDENT.- Allez-y. Les membres l'ont reçu, en principe.

M. Le D^r BINARD.- Nous pouvons les passer chacun chez nous sur l'ordinateur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est ce qui se passe.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Tout le monde suit. Comme nous sommes à distance, c'est un peu long. Laure, Frédéric et M^{me} Lebbé, est-ce bon pour vous ?

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Oui, pas de problème.

M^{me} DELZONGLE (Sanofi).- C'est bon pour moi.

M. le D^r LE BRAS (Sanofi).- Chez moi aussi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vos représentants, vous pouvez peut-être switcher pour la présentation.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Commencez. Je peux le faire sans les slides. C'est bon. Vous pouvez y aller, Madame Grande.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous démarrons et [REDACTED] introduit.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à toutes et tous.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons aujourd'hui le LIBTAYO dans le cadre d'un réexamen, puisque la Commission l'a examiné en janvier, dans une indication qui est la suivante : le carcinome spinocellulaire métastatique ou localement avancé, mais ne relevant pas d'un traitement par chirurgie ou radiothérapie curative, en clair, pour un traitement systémique de cette pathologie.

C'est une AMM conditionnelle attribuée à ce produit et fondée sur une étude de phase II non comparative, incluant un total de 193 patients répartis en trois cohortes, deux cohortes métastatiques avec effectif de 59 et 56 patients et une cohorte au stade localement avancé ne relevant ni de chirurgie ni de radiothérapie.

Le critère principal pour cette étude de phase II était le taux de réponse globale, incluant les réponses complètes ou partielles. Le taux de réponse globale noté dans cette étude était de 44 % ventilés comme suivant : 39 % à 49 % dans les cohortes métastatiques et de 43,6 % dans la cohorte carcinome localement avancée. La médiane de PFS était de 10,4 mois à 18,4 mois dans la cohorte métastatique. Cette médiane n'était pas atteinte dans la cohorte localement avancée.

En termes de durée de suivi de cette étude, elle était assez limitée avec ces résultats que j'ai cités. C'est moins de 12 mois de suivi (9,4 mois en médiane). Le recueil de tolérance est assez limité. Il se dégage principalement une toxicité d'ordre immunologique relevée pour l'étude.

Deux posologies ont été utilisées : 3 mg/kg tous les 15 jours sur 96 semaines et 350 mg par trois semaines pendant 54 semaines au total. Ces posologies étaient ventilées entre les deux cohortes. La cohorte métastatique a reçu 3 mg et l'autre avait 350 mg. La cohorte localement avancée était plutôt sur le 3 mg par trois semaines.

Au final, après évaluation, la Commission a regretté l'absence de bras comparatif, puisque nous avons cité dans le document de projet d'avis que les recommandations avaient préconisé initialement la chimiothérapie, un peu abandonnée au profit d'autres thérapies utilisées selon les recommandations dans le cadre d'un usage hors AMM. Je citerai le gefitinib, IRESSA, de 2006 qui a montré un taux de réponse de 16 % avec une médiane d'OS de 12,9 mois ; le cétuximab, ERBITUX, cité depuis 2011 avec un taux de réponse de 28 % ; et le VECTIBIX, autre anticorps monoclonal, qui avait enregistré dans une étude non comparative un taux de réponse de 31 % avec une médiane de survie globale de 11 mois.

Pour l'étude de LIBTAYO, bien sûr le recueil est restreint, et nous n'avons pas de médiane atteinte pour la survie globale.

La Commission a conclu au global à un service médical rendu insuffisant au regard des limites citées et le laboratoire a sollicité une audition pour redébattre sur certains points, sur le SMR notamment.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci [REDACTED]. Nous vous cédon la parole.

Vous avez comme je l'ai dit 10 minutes pour vous exprimer.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi). - Merci M. Thuillez. Merci de nous permettre d'avoir cette audition malgré des conditions un peu exceptionnelles. Je suis M^{me} Massuel, directrice accès au marché immunologie au sein de Sanofi. Je suis venue avec M^{me} Delzongle, responsable accès au marché pour LIBTAYO, du Docteur Frédéric Le Bras, directeur médical au sein de Sanofi, et de M^{me} le professeur Céleste Lebbé qui va partager avec nous son expérience de la prise en charge de ces patients souffrant de formes avancées de carcinome épidermoïde cutané et de son expérience de l'utilisation de LIBTAYO chez ces patients.

M^{me} Delzongle va présenter la demande.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M^{me} DELZONGLE (Sanofi).- Aujourd'hui, nous avons entendu vos remarques. Nous sollicitons un accès conditionnel dans le périmètre de l'indication « 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 ».

Cet accès serait conditionné aux données de suivi en vie réelle et en particulier des patients traités dans le cadre de l'ATU, pour conforter le profil d'efficacité et de tolérance de LIBTAYO. Nous vous présenterons le projet dans quelques instants.

Je passe la parole au Professeur Lebbé.

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Bonjour, je suis dermatologue, responsable du centre des cancers cutanés à l'hôpital Saint-Louis. Je suis membre du board de l'EADO, un organisme européen qui vient de publier les recommandations de prise en charge du carcinome épidermoïde. Je suis vice-présidente du groupe de cancérologie cutanée, qui est une émanation de la société française de dermatologie.

Comme nous l'avons évoqué, la pathologie qui nous préoccupe, c'est le carcinome épidermoïde avancé, soit localement avancé ou métastatique. C'est une pathologie qui affecte le patient âgé. En médiane, ils ont 76 ans.

Les lésions prédominent sur le visage et le cuir chevelu. Nous avons deux grands types de patients : les patients qui ont une forme localement avancée, qui, en fait, correspond à des lésions de grande taille avec la particularité de pouvoir être extrêmement destructrices des tissus environnants et potentiellement mutilantes, pouvant entraîner un isolement social et des conséquences fonctionnelles importantes : par exemple, la perte de la vision d'un œil ou l'impossibilité de fermer un œil ou de manger pour des localisations au niveau de la joue. La photo vous montre un envahissement méningé d'une forme du cuir chevelu. Ces formes sont particulièrement douloureuses. Le cancer a la particularité d'engager les nerfs et est responsable de douleurs importantes. Quand les patients ne décèdent pas des conséquences fonctionnelles (hémorragie, infection) de ces atteintes localement avancées, il y a une métastase au niveau ganglionnaire ou viscéral et ils décèdent de cette pathologie.

L'objectif clinique est d'obtenir une réponse durable et d'améliorer la vie dans des conditions de bonne qualité de vie. L'hétérogénéité des traitements systémiques utilisés par tous les cliniciens est à l'image des faibles niveaux de preuve que l'on obtient avec ses différents schémas allant des chimiothérapies, polychimiothérapies à base de platine, jusqu'aux thérapies ciblées.

Ces schémas sont, pour ceux utilisant des chimiothérapies, toxiques pour une population âgée avec souvent des comorbidités importantes. En France, c'est une prise en charge palliative. Il est à noter qu'il y a très peu d'essais cliniques et aucun essai comparatif.

Pour les comparateurs que la Commission a jugé pertinents, il a été rappelé, pour les anti-EGFR, le taux de réponse qui n'excède pas 31 % des taux de PFS faibles, qui vont de quatre à huit mois et une médiane de survie qui n'excède pas un an.

Comme rappelé, l'essai pivot cemiplimab a inclus près de 200 patientes. C'est le plus grand essai clinique de la pathologie. Moi, clinicienne, j'apprécie avoir ce sous-groupe de patients atteints de formes localement avancées pour avoir une idée de l'effet de LIBTAYO dans cette sous-population de patients.

Comme il l'a été rappelé, le taux de réponse était de 44 %, supérieur, même si nous pourrions nous interroger, à ce que nous obtenions avec les anti-EGFR, par exemple.

Si nous nous intéressons à la cohorte la plus mature, le taux de réponse complète a mûri. Nous sommes passés de moins de 10 % à presque 20 %. C'est une population d'intérêt. Nous l'obtenons avec d'autres pathologies cutanées, notamment dans les essais matures PDL1 anti-mélanome. Nous avons jusqu'à 20 % de taux complets de réponse.

De façon extrêmement importante et intéressante, ce sont des réponses durables. La médiane de durée de réponse n'est pas atteinte. Nous voyons qu'à six mois, plus de 95 % sont toujours répondeurs. Ce sont des données extrêmement importantes pour le clinicien et les patients.

Sur la diapositive suivante, nous avons les données de survie sans progression. La médiane de PFS est de l'ordre 18 mois dans la cohorte la plus mature et non atteinte pour les patients localement avancés. C'est donc supérieur à ce que nous avons vu dans les quelques essais cités précédemment. Nous sommes impressionnés agréablement par la consistance d'une cohorte à l'autre, même si nous avons besoin de faire mûrir certaines cohortes, bien sûr.

Enfin, le critère extrêmement important en cancérologie, la survie globale, m'impressionne favorablement. La médiane n'est pas atteinte et nous avons une probabilité de survie globale à 12 mois de plus de 80 %. Ce sont des données qui apparaissent très différentes de ce que nous voyons de la littérature et de ce que nous connaissons en pratique.

Ici, nous avons représenté des données sur le symptôme douleur, extraites du questionnaire de qualité de vie. Au-delà des courbes, je peux vraiment témoigner de mon expérience avec la cinquantaine de patients traités par anti-PD1 en général à Saint-Denis. C'est clairement un effet majeur sur la douleur et c'est extrêmement important pour la qualité de vie des patients.

Les données de tolérance : nous avons un profil de tolérance extrêmement acceptable au vu notamment du bénéfice clinique et comparable avec ce que nous connaissons des anti-PD1 et bien meilleur qu'avec les chimiothérapies.

Avant de conclure, je voudrais dire deux mots des données d'ATU. Nous avons eu la chance en France d'avoir le produit en ATU nominative puis de cohorte. Les 450 patients traités dans le contexte de l'ATU en un peu moins d'un an témoignent d'un important besoin thérapeutique sur cette population.

Nous n'avons pas encore les données en termes de taux de réponse. Nous sommes en train de les générer au sein du groupe de cancérologie cutanée à Saint-Louis. Nous y avons traité 20 patients dans le cadre de l'ATU et nous avons 56 % de taux de réponse. C'est consistant avec les données de l'essai.

Nous avons déjà, dans l'ensemble de l'ATU, des données indirectes sur la durée de l'effet, puisque la probabilité d'être toujours traité à 10 mois est de 80 %.

Pour conclure, je voudrais reprendre les conclusions du groupe auquel j'appartiens de l'EADO et les recommandations faites. Les données ont été jugées suffisamment pertinentes pour faire recommander l'utilisation du cemiplimab en première ligne dans la population d'intérêt. La chimiothérapie est considérée comme un traitement palliatif.

Je vous remercie et je passe la parole à M. Le Bras.

M. le D^r LE BRAS (Sanofi). - Merci. Nous sommes à la slide 15. Comme nous l'avons évoqué dans le dossier de transparence soumis, des données de vie réelle seront disponibles. Vous en voyez ici le détail et surtout le planning.

À l'exception de l'extension d'étude de phase II demandée par l'EMA (illustrée en bas de la diapositive), les trois autres projets en cours permettront de vous apporter des données d'efficacité et de tolérance dans un délai que nous évaluons inférieur à trois ans.

Je vous propose, sur la diapositive suivante, de voir rapidement ces trois projets.

Sur la slide 16...

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Il vous reste trois minutes. Allez-y.

M. le D^r LE BRAS (Sanofi). - Les deux premiers essais sont relatifs à la collecte rétrospective des 450 patients traités en ATU. Les patients traités en ATU nominative sont en cours de collecte par le groupe de cancérologie cutané dont M^{me} Céleste parlait. Un rapport est attendu avant la fin de l'année.

D'un autre côté, nous proposons une étude clinique rétrospective avec un comité scientifique issu du GGC pour recueillir les données des 338 patients traités en ATU de cohorte. Cela permettra, avec un recul d'au moins un an, de disposer, en complément des caractéristiques des patients, de l'évaluation de la réponse clinique sous cemiplimab sur les principaux critères d'efficacité et de tolérance.

Le planning prévu de l'étude permet d'obtenir ces résultats dès le milieu de l'année 2022.

La diapositive 17 illustre un projet appelé CAREPI, projet de cohorte nationale des patients traités pour un CEC avancé, recevant un traitement systémique, actuellement en train d'être mis en place par le réseau CARADERM avec une prévision d'inclusion d'environ 150 patients par an, une observation initiale des caractéristiques patients puis une fiche annuelle d'évaluation de la

réponse et des éléments de tolérance. Cela permettra des données de vie réelle disponibles sur cette période de trois ans.

Voilà l'ensemble des projets qui contribuent à apporter ces données complémentaires.

M^{me} DELZONGLE (Sanofi).- Comme a pu en témoigner le Professeur Lebbé, compte tenu du besoin médical non couvert chez ces patients souffrant de ce cancer grave engageant le pronostic vital, des données cliniques d'ATU montrant un bénéfice clinique durable jamais obtenu jusqu'à présent, de l'amélioration cliniquement significative sur la douleur, du profil de tolérance favorable et conforme au profil d'un anti-PD1, notamment chez les sujets âgés, de la réponse apportée par LIBTAYO à ce besoin avec plus de 400 patients ayant pu en bénéficier en France, qu'il n'est plus envisageable de traiter ces patients sans disposer de LIBTAYO, nous sollicitons un SMR important et un ASMR IV dans la population de l'AMM, conditionnée à la fourniture de données de suivi en vie réelle des patients traités dans le cadre de l'ATU qui seront disponibles dans un délai inférieur à trois ans.

Merci de votre attention. Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour votre exposé très clair. Comme vous le savez, nous avons pris conscience de ces résultats intéressants, prometteurs probablement. Les deux points sur lesquels nous avons buté, c'est l'absence de comparateur. Ce sont des études de cohorte.

Le deuxième point, c'est la tolérance. Même si vous dites que c'est un peu comparable aux autres produits, la tolérance est tout de même une préoccupation. Mais c'est surtout l'absence de comparateur qui nous a gênés et qui a expliqué en grande partie l'évaluation rendue.

Je pense que la discussion va tourner autour de ces deux points.

Pouvez-vous répondre à cette question sur l'absence de comparateur ?

M. le D^r LE BRAS (Sanofi).- Nous entendons le point. Pour répondre, deux points de notre côté. Sanofi n'est pas détenteur de l'AMM de LIBTAYO et n'est pas décisionnaire dans le plan de développement de la molécule. Par ailleurs, le design de l'étude avait été discuté avec le CHMP et accepté lors d'un scientific meeting en 2016 sur la base du besoin médical existant rappelé par le Professeur Lebbé et de l'absence de traitement autorisé dans cette indication. Il était considéré que le design était acceptable.

Voilà les raisons.

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Si je peux me permettre, nous déplorons qu'il n'y ait pas eu d'essai comparatif, c'est clair, mais aujourd'hui, il ne serait plus faisable. Je n'accepterai pas de randomiser des patients au vu des résultats que nous avons aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons bien entendu votre argument. J'exprimais simplement l'avis et les regrets de la Commission. Nous comprenons votre réponse.

Quelqu'un souhaite-t-il s'exprimer ? Poser une question ?

M. le Pr GUILLOT. - Merci à Céleste pour la présentation des diapositives, qui sont informatives. J'insiste sur ce problème de données comparatives. Tu critiques à juste titre les données très fragiles des anti-EGFR et encore plus de la chimiothérapie. Le dossier apporté là est à peu près du même niveau. Franchement, c'était un produit qui est hyper prometteur et de l'expérience que j'en ai, mon feeling est le même que celui que tu peux avoir, même si j'ai moins de patients que toi, mais franchement, ne pas déposer des dossiers avec des comparateurs pertinents dans cette maladie alors que c'était réalisable quand l'étude a été débutée, ce n'est pas raisonnable et cela pénalise essentiellement les malades. Un argument avancé pour ne pas mettre de comparateur, c'est la fréquence. Les carcinomes épidermiques qui répondent à cette indication ne sont pas très fréquents, mais quand on voit qu'il y a eu 450 ATU dans un temps très réduit en France, on se dit que même en France on pouvait faire quelque chose de propre sur le sujet.

L'autre critique que je formule, c'est que vous avez trois cohortes, mais avec deux schémas de dose. Je sais qu'en immunothérapie, aujourd'hui, nous travaillons beaucoup sur des flat doses, dont l'équivalence est loin d'être clairement démontrée sur le plan clinique. Cela apporte des divergences dans le résultat, compliquées à interpréter.

Tout cela explique beaucoup la réticence de la Commission à accepter le produit dans les conditions du dossier, d'autant que les règles d'acceptation d'un produit au remboursement sont connues du laboratoire. Ce n'est pas Sanofi qui est détenteur de l'AMM, mais Genzyme a les mêmes informations et pouvait faire quelque chose de propre.

C'était ma grosse déception sur le dossier. Je voulais la faire remonter. Nous nous apercevons que nous avons de plus en plus de dossiers de ce type alors que de bonnes études simples pouvaient être réalisées.

M^{me} le Pr LEBBÉ, pour Sanofi. - Je suis à 90 % d'accord avec Bernard, comme très souvent. Je déplore également le fait qu'il n'y ait pas eu d'étude randomisée réalisée. Je suis divergente quand tu dis que les résultats que nous avons sont de même niveau que ceux de la littérature. Je te trouve un peu sévère quand même. Nous avons finalement une cohorte de près de 200 malades. La durabilité des réponses est quelque chose que nous n'avons pas vu avec d'autres traitements. Je diverge un peu avec toi là-dessus.

M. le Pr GUILLOT. - J'entends et je partage la sensation que nous avons tous avec ces produits. Mais il est difficile de faire de la comparaison sur des données qui n'ont pas prévu d'être comparatives. C'est très très gênant.

M. LE PRÉSIDENT. - Vous avez une comparaison externe prévue ?

M. le Dr LE BRAS (Sanofi). - Non. À ce stade en dehors des données de vraie vie dont je parlais, il n'est pas prévu de comparaison complémentaire.

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Si je peux ajouter, je suis très confiante dans les données de CARADERM. Mais je pense que nous allons tous essayer de traiter nos malades en première ligne avec un anti-PD1. Les données comparatives indirectes, nous ne pourrons plus les générer. Nous utiliserons les chimiothérapies de deuxième ligne chez les patients les plus en forme, mais cela ne sera pas des comparateurs souhaités.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous entendons que c'est une méthodologie dégradée. Quand vous dites que ce n'est plus possible, nous comprenons. Mais nous demander une évaluation conditionnelle, c'est pire. Si vous utilisez le produit, l'évaluation conditionnelle aboutira à une situation en cul-de-sac. Nous n'aurons pas plus de preuve versus comparaison externe, comparateurs, etc.

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- J'entends. Je pense que le niveau de preuve, vous l'aurez par la durée de la réponse et les courbes de survie.

M. LE PRÉSIDENT.- En vie réelle. Je suis d'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sur la tolérance, vous dites vous-même que vous avez l'expérience de 450 patients dans l'ATU et vous donnez quelques chiffres sur le nombre de patients inclus dans l'ATU. J'ai cru lire qu'il y avait énormément d'effets indésirables et qu'environ 30 % des patients au bout de six mois sont sortis d'ATU pour effet secondaire. Pouvez-vous commenter cette donnée du dossier ?

M. le D^r LE BRAS (Sanofi).- Concernant le recueil des patients en ATU, quand nous avons fourni l'ensemble des données, nous n'avions pas forcément le recul suffisant et surtout les patients encore en traitement.

Nous retrouverons le même profil de tolérance que décrit dans l'étude de phase II, sans ajout ni signal supplémentaire par rapport à l'étude de phase II, avec le même niveau d'effets indésirables, avec ces effets indésirables d'origine immunologique dans environ 10 % des cas supérieurs à grade III et rien d'autre de particulier par rapport à la phase II.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Patrick Dufour puis à Bernard Guillot.

M. le P^r DUFOUR.- Merci pour la présentation. Cette situation est considérée comme rare, mais dans une des diapositives, vous évaluez l'incidence à 1000. En un an, vous en avez entré 450 dans l'ATU en imasse thérapeutique, qui recouvrent un peu. Cela fait beaucoup de patients et ce n'est pas aussi rare que ce que nous pourrions imaginer.

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Encore une fois, vous prêchez une convaincue, nous aurions dû avoir un essai randomisé. Nous ne l'avons pas et nous le regrettons. Maintenant quand nous réfléchissons et regardons les patients pris en charge (plus de 400 dans l'ATU), il faudrait évaluer les patients qui auraient pu rentrer dans un essai. Ce sont des patients âgés avec plein de comorbidités qui ont eu des cancers secondaires, qui ont une créatinine pas normale. Pour inclure les malades dans un essai, il faut des clairances de 45 à 50. Je viens de récuser deux carcinomes de Merkel dans un essai parce que j'avais des clairances à 40. Tous ces patients n'auraient pas été

éligibles dans un essai du fait des LLC associés, des cancers de prostate, etc. Il faut quand même considérer cela.

M. le P^r DUFOUR.- Sur 450 patients, nous pouvons imaginer qu'il y en ait 10 à 15 % d'incluable. Cela en fait une cinquantaine et une centaine sur deux ans. On peut monter quelque chose. Je comprends les réserves de proposer un traitement qui ne soit pas, mais il y a des possibilités de cross-over dans des essais comparatifs ou randomisés.

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Tout à fait d'accord.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons bien compris que les comparaisons randomisées nous ne les aurons pas. Je pense (et je le redirai à la Commission) que dans la communauté d'onco-dermatologie, nous avons besoin du produit.

Il y a aujourd'hui des recommandations sur des essais monobras ou sur des cohortes pour avoir des comparaisons avec série historique correspondant à des méthodologies certes dégradées, mais qui existent, et que nous n'avons pas.

Dans les projets présentés, je vous invite à regarder les guides des essais monobras pour nous apporter des choses ou des éléments de comparaison, certes de moins bonne qualité, mais de comparaison, soit avec des scores de propension pour s'assurer que les patients sont comparables soit avec d'autres méthodes de comparaisons de séries historiques pour avoir des données plus sérieuses et robustes que celles d'aujourd'hui.

M^{me} le D^r MASSUEL (Sanofi).- Merci beaucoup, Monsieur Guillot, de ce commentaire. Nous prenons note et nous étudierons cela pour apporter des données plus robustes compte tenu des circonstances.

M. le P^r NIAUDET.- Puis-je poser une question ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons eu une fausse manœuvre. Je reviens. Tu voulais prendre la parole ?

M. le P^r NIAUDET. Je reviens sur la diapositive 12 sur le profil de tolérance conforme à celui des anti-PD1. Vous notez : nombre de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable 6,8 %. Je reviens à la remarque de Françoise. Dans l'ATU de cohorte, sur 365 patients, 107 ont eu des effets secondaires entraînant l'arrêt du traitement. Il y a des discordances entre les données que vous présentez et celle de l'ATU de cohorte. C'est surprenant.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous laisse répondre. Ce sera la dernière question.

M. le D^r LE BRAS (Sanofi).- La discordance peut être potentiellement explicable sur le fait que la population d'ATU de cohorte n'est pas totalement la même. Nous sommes sur des patients qui sont en absence d'alternative thérapeutique et pour une grande partie d'entre eux ont été préalablement traités, et d'autre part, la vérification des données sources n'est pas faite dans le

cadre de l'ATU de cohorte. C'est sur du déclaratif pur comparé à l'étude de phase II où les données ont été revues par un panel indépendant.

Il y a le côté vie réelle qui s'oppose à l'essai clinique. Mais il n'y a pas eu de signaux totalement différents à part dans l'ATU, un cas de patients inclus avec un antécédent.

M. LE PRÉSIDENT.- Une dernière intervention, Julien ?

M. le D^r PÉRON.- Comme on est sur une comparaison indirecte, vous avez peu insisté sur quoi vous vous compariez. Je pense que ce sont à des essais de phase II antérieurs de petits effectifs.

Est-ce que vous avez des arguments pour penser que dans les données de l'essai présenté, il y a des différences ou des arguments pour penser qu'il n'y a pas de différence dans la typologie des patients inclus ?

Je ne sais pas si j'ai été clair. Dans les caractéristiques des patients entre les essais antérieurs sur le gefitinib, etc., et l'essai que vous présentez actuellement, est-ce que les caractéristiques semblent comparables ?

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Je peux répondre en partie, si vous le souhaitez, Frédéric. J'ai participé à l'essai cétuximab/DAIVOBET. J'ai eu l'impression qu'il n'y avait pas de grandes différences dans les populations incluses. C'était une partie de votre question.

J'avais compris que la question était : si nous aurions eu le choix d'un comparateur, lequel nous aurions pris ?

M. le D^r PÉRON.- Non, c'était pour évaluer, comme nous comparons à des données historiques, la comparabilité avec les données historiques.

M^{me} le P^r LEBBÉ, pour Sanofi.- Pour avoir participé à l'essai DAIVOBET, le plus informatif pour les anti-EGFR, c'était les mêmes populations de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour l'exposé clair et vos réponses. Nous vous quittons et nous allons délibérer entre nous.

(Les représentants de Sanofi quittent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour moi, c'est bon. Je vous alerte juste sur le fait que nous sommes très en retard.

M. LE PRÉSIDENT.- Je pense que les problèmes importants ont été abordés avec les deux questions majeures. Je peux céder la parole à Bernard. Il y a les problèmes des essais. Ils paraissent prometteurs, mais ne pas avoir de comparateur, c'est gênant, voire même bizarre, en termes de développement de médicament. Puis, il y a le problème de la tolérance. Cela a été évoqué et cela reste d'actualité.

M. le P^r GUILLOT.- Sur les essais, je me suis déjà exprimé. Je ne vais pas continuer. J'espère qu'ils tiendront compte dans les nouvelles données d'essayer de faire de la comparaison indirecte un peu propre. Nous verrons.

Sur la tolérance, nous sommes sur une immunothérapie. Il n'y a pas de signaux nouveaux dans le cadre de cette pathologie. Ce n'est pas un produit : paracétamol à dose normale. Il y a des effets secondaires. Mais un carcinome épidermoïde localement avancé ou métastatique, c'est des douleurs, une défiguration et un décès dans des délais plus ou moins longs. Quand les délais sont longs, cela veut dire que les douleurs sont longues.

Il y a un besoin à couvrir. Je reste fidèle à ce que j'avais proposé la dernière fois (je rappelle que le vote avait été extrêmement partagé) : il faut que l'on prenne ce produit avec une valorisation minimaliste compte tenu de la qualité du dossier et laisser le SMR en conditionnel, comme demandé par le laboratoire, en espérant qu'ils aient entendu le message sur les données que nous apporterons. Nous avons parlé longuement du dossier. Vous avez mon rapport. Je ne vais pas y revenir.

M. LE PRÉSIDENT.- Si on te suit, nous n'aurons plus aucun résultat. Ils ont prévu une comparaison externe, qui est un pis-aller, mais indispensable.

M. le P^r GUILLOT.- J'espère que les données qu'ils apporteront (quatrième trimestre 2021 ou début 2022) nous permettront vraiment de trancher. Je pense que ce qui va arriver, ce sont des durées de réponse extrêmement allongées. Nous voyons cela avec ce genre de produits. Ce serait bien de documenter comme il faut.

Je reste sur l'idée qu'il faut que les patients puissent disposer de ce produit compte tenu de la tendance (c'est une AMM conditionnelle) qui se dégage sur ces données de mauvaise qualité.

M^{me} le D^r DEGOS.- *(Pas de connexion).*

M. LE PRÉSIDENT.- Je n'entends plus rien !

M^{me} GRANDE, pour le HAS.- Françoise, on ne vous entend plus !

M. le P^r NIAUDET.- Elle a coupé son micro.

M. LE PRÉSIDENT.- Je passe la parole à François Gueyffier qui regrette l'étude du produit. C'est vrai qu'aucun essai comparatif n'est prévu. Même sur une comparaison indirecte, ils ne se sont pas engagés sur une comparaison externe.

M. le P^r GUILLOT.- Elle a retenu la suggestion.

M. le P^r GUEYFFIER.- Vous m'entendez ?

M. LE PRÉSIDENT.- Très mal ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Pour moi, il n'y a rien de nouveau sur la décision.

M. LE PRÉSIDENT.- On t'entend très mal.

M. le P^r GUEYFFIER.- J'arrête.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- François dit qu'il n'y a rien de nouveau par rapport à la décision que l'on a prise. Vous pouvez utiliser le chat pour faire part de votre commentaire, car on vous entend mal.

M^{me} le D^r DEGOS.- Concernant l'intolérance, ils ont donné la réponse. Dans la vraie vie, comme dans l'ATU, ils ont inclus des malades à traiter qui ont une moyenne de 77 ans et ils auront un tiers d'arrêt au bout de six mois pour effet secondaire indésirable sérieux. Je trouve cela énorme.

M. le P^r DUFOUR.- Pour rejoindre ce que dit Bernard, nous sommes toujours en difficulté sur ces dossiers. Nous avons des taux de réponse, PFS importante, mais nous sommes chez des patients ayant des maladies extrêmement délabrantes, altérant la qualité de vie de façon profonde, avec des douleurs. Nous avons un effet important.

Je serai partisan de valoriser, mais pas à la hauteur demandée pour que les patients puissent bénéficier du produit. Il y a un plus par rapport à la situation actuelle. Je ne peux que regretter l'absence d'étude. Nous pourrions la faire. Il y a un nombre de patients largement suffisant, au niveau national et encore plus au niveau européen. Nous sommes face à un problème où nous avons une efficacité alors que nous n'avons pas grand-chose aujourd'hui.

L'absence de projet de comparaison externe me choque. Actuellement, ils ont une ATU. S'ils ont un coup de semonce disant que nous voulons une comparaison externe, nous l'aurons dans un ou deux ans. Sinon, ils vont prescrire le médicament qui sera à disposition sans avoir eu de comparateur. Cela me gêne.

M. le P^r GUILLOT.- Ils n'ont plus d'ATU. Elle est terminée. Puisque l'AMM est délivrée, il n'y a plus d'ATU.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous rappelle, par rapport à votre doctrine, que vous auriez été en légitimité d'attendre que cette comparaison externe soit au moins formalisée, que le protocole soit réfléchi et acté et les processus engagés. Je n'ai pas compris cela de l'audition.

M. LE PRÉSIDENT.- Si nous n'avons pas ce projet, la possibilité de donner du conditionnel saute d'après les textes à notre disposition. Pour donner du conditionnel, il faut un projet d'étude clairement annoncé que nous n'avons pas.

M. le P^r GUILLOT.- C'est le reformatage des trois projets présentés. Après, s'ils n'ont pas entendu le message, nous ne pouvons rien faire pour eux.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote.

Pour voter, il faut inscrire le vote dans « saisissez un message ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, ne faites pas cela, sinon le vote ne sera pas anonyme.

Je vous envoyais un e-mail. Vous êtes 18, c'est le quorum. Vous pouvez y répondre en me précisant vos votes. Je mets le niveau de SMR souhaité et le niveau d'ASMR, si besoin, sachant qu'il serait utile de rappeler ce que la CT a voté et ce que le laboratoire revendique.

M. Le D^r BINARD.- Même si nous choisissons un SMR insuffisant, comme nous votons par mail, il faut noter un éventuel niveau d'ASMR, si la majorité a voté suffisant. Tu vois ce que je veux dire ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Très bien. En effet, vous avez plusieurs options. Sur le niveau de SMR vous votez ce que vous voulez, et sur le niveau d'ASMR, également.

M. Le D^r BINARD.- Sinon, comme c'est par mail, finalement un SMR suffisant peut passer bien que nous soyons favorables à l'insuffisant et il faut quand même voter l'ASMR ou l'abstention.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vois très bien. Tant pis, ce sera plus long, mais nous allons faire le vote sur le SMR et s'il est suffisant, nous ferons repartir sur l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- L'autre solution, c'est demander ceux qui sont partisans de maintenir le SMR insuffisant. Nous gagnons du temps et s'il y a une minorité, nous passons au SMR suffisant et l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ne faites rien. J'envoie le mail et vous répondez dessus.

M. LE PRÉSIDENT.- Hugues Blondon demande la parole. Juste un mot.

M. le D^r BLONDON.- Je n'ai pas demandé la parole, mais Serge et Julien l'ont fait.

M. LE PRÉSIDENT.- Hugues avait demandé la parole. Mais on ne l'entend pas.

M. Le D^r BINARD.- Julien voulait parler.

M. le D^r PÉRON.- Ici, Julien Péron, mais je m'étais astreint au fait de ne pas avoir le temps. La plupart des choses ont déjà été dites. Je voulais dire, comme cela a été dit, qu'il serait difficilement accepté que l'accès au traitement ne soit plus possible.

Pourquoi ? La plupart des oncologues sont convaincus, même si la comparaison est indirecte, de la supériorité de ce médicament en termes de survie. Quand nous regardons les données, il faudrait qu'il y ait presque tromperie pour imaginer que ce médicament ne soit pas supérieur aux présentations faites avant.

Je suis moi-même relativement convaincu, même si, comme vous, je ne peux que déplorer d'être dans une situation où nous ne sommes pas capables d'évaluer le risque de biais.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. On clôt la discussion et on vote. Mathilde, tu as envoyé le mail ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. J'ai déjà des réponses.

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 6 voix

SMR faible : 5 voix

SMR modéré : 5 voix

SMR important : 2 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Le SMR est donc suffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis au regret d'annoncer qu'il faut revoter, puisqu'il y a plus de voix pour le suffisant et 6 voix pour l'insuffisant. Il faut se prononcer entre le suffisant et l'insuffisant. En fonction, nous ferons voter.

M. LE PRÉSIDENT.- Le SMR est suffisant si tu cumules. Il faut revoter entre faible et modéré.

M. Le D^r BINARD.- Le Président a raison.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK. Nous refaisons partir un mail pour voter entre faible et modéré.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le D^r LACQIN.- Nous pouvons faire l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut faire repartir en actualisant l'adresse de Patrick Dufour et celle du Président. Vous votez faible ou modéré.

M. Le D^r BINARD.- Pourquoi renvoyer un mail à chaque fois ? Nous pouvons voter en renvoyant aux trois adresses.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est plus simple pour décompter pour nous.

Vous proposez de voter par mail entre faible et modéré, puis en indiquant l'ASMR. D'accord. Vous renvoyez un mail entre faible et modéré et en indiquant l'ASMR.

M. le P^r DUFOUR.- Nous recommençons ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y aura pas de confusion. Tu votes SMR et ASMR.

M. le D^r LACQIN.- Vous reprenez le premier mail et faire « répondre à tous ». C'est simple et on gagne du temps.

M. Le D^r BINARD.- Il doit y avoir un problème de trafic internet. J'ai envoyé ma réponse il y a quatre ou cinq minutes.

M. Le P^r MERCIER.- Oui, il faut attendre.

(Discussion sur les modalités du vote.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous tenez toujours au vote anonyme ?

M. le D^r PÉRON.- Est-il important que les votes soit en direct ? Cela peut attendre ce soir ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce sera l'option. Je n'ai aucun mail.

M. Le P^r MERCIER.- On peut passer par le chat.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Surtout pas. Il faut reporter les votes.

M. Le D^r BINARD.- Nous ne pouvons pas. Nous faisons un deuxième vote en fonction des résultats de SMR. Tu as tous nos téléphones portables. Pourquoi ne pas faire un groupe WhatsApp ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pour l'archivage. Je ne sais pas comment archiver WhatsApp.

M. Le D^r BINARD.- En faisant des captures d'écran.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le service juridique n'est pas à l'aise.

M. le D^r PÉRON.- François essaie de parler.

M. le P^r GUEYFFIER.- Tu m'entends ?

M. Le D^r BINARD.- Oui, mieux que tout à l'heure.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est a priori un problème de trafic.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est effectivement un problème de bande passante !

M. le P^r GUEYFFIER.- Peut-être qu'après cet exercice, nous serons convaincus du vote en direct.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je l'ai demandé, mais vous ne semblez pas enclins.

M. Le D^r BINARD.- Est-il possible de couper la partie enregistrement des votes ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous ne pourrions pas. Il est possible que les industriels récupèrent l'enregistrement, mais ce n'est pas une diffusion publique.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez combien de votes ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le vôtre et celui de François Lacoïn. Élisabeth, qu'as-tu reçu ?

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Les mêmes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous confirmez que vous avez voté ?

M. Le D^r BINARD.- J'ai envoyé à deux reprises le mail.

M^{me} VINCENT AUBRY.- Comme tout le monde a voté, nous passons au sujet suivant et nous comptabiliserons après.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes d'accord. Vous avez tous voté ? Vous avez fait partir un mail avec le niveau de SMR, faible ou modéré, et l'ASMR, IV ou V.

Nous comptabiliserons plus tard. Nous annoncerons les votes après.

Nous raccrochons pour nous mettre sur ZYNTEGLO. Nous sommes très en retard. Je vous demande d'accélérer. Vous raccrochez avec le bouton rouge et ouvrez le lien de ZYNTEGLO.

Résultat du vote :

- SMR faible : 9
- SMR modéré : 8
- abs : 1
- ASMR IV : 4
- ASMR V : 13
- abs : 1

SMR faible et ASMR