



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 octobre 2021

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. LIBTAYO – Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous voyons aujourd'hui une réévaluation de ce dossier, le cémipimab, qui est un anticorps monoclonal que nous avons vu récemment dans le cancer bronchique, mais la réévaluation d'aujourd'hui concerne le cancer cutané. On parle ici du carcinome spinocellulaire. C'est un produit que la commission a évalué en mars 2020 dans l'indication suivante : en monothérapie, dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome cutané métastatique ou localement avancé et qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ou à une radiothérapie curative. À l'époque, vous avez évalué ce dossier sur la base d'une étude de phase 2 non comparative, et vous avez attribué à ce produit un SMR faible, une absence d'ASMR et une absence d'ISP.

Le laboratoire souhaite que nous réévaluions la spécialité pour le SMR, l'ASMR, l'ISP, ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique.

Dans la nouvelle demande, le laboratoire fournit :

- des données de suivi de l'étude de phase 2 que nous avons déjà évaluée, mais c'est un suivi un peu plus long, de 6 mois de plus
- des données de comparaison indirecte, que nous avons confiées à Sylvie Chevret pour les expertiser ;
- des données de l'ATU de cohorte, parce que le produit avait une ATU de cohorte au préalable.

Je vous rappelle simplement que c'était une AMM conditionnelle, et dans les conditions il n'y avait pas de demande de fournir des données comparatives, mais simplement des données de suivi des cohortes de l'étude de phase 2.

Tout d'abord, je vous rappelle les résultats de l'étude de phase 2 que nous avons évaluée en 2020. C'est l'étude 1540, de phase 2, non comparative, qui a inclus un total de 193 patients qui étaient répartis sur 3 cohortes :

- 2 cohortes métastatiques, dans lesquelles il y avait 2 schémas posologiques, 300 milligrammes par kilogramme tous les 15 jours ou 350 milligrammes, donc une dose fixe, toutes les 3 semaines ;
- une cohorte localement avancée.

Ces patients devaient tous être non candidats à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. Par ailleurs, on avait dans cette population un tiers des patients qui étaient en échec à la chimiothérapie. Le critère principal de cette étude était le taux de réponse global, qui a été de 39,3 % à 49,2 % dans les cohortes métastatiques, et de 43,6 % dans la cohorte localement avancée. En termes de réponse complète, on avait noté de 3,6 % à 16,9 % dans la cohorte métastatique, et 2,8 % de réponse complète dans la cohorte localement avancée.

La médiane de durée de réponse n'était pas atteinte à la date d'analyse, et la médiane de survie sans progression pour les cohortes métastatiques était entre 10,4 mois et 18,4 mois. Pour la cohorte localement avancée, la médiane de survie sans progression n'était pas atteinte.

Pour ces raisons d'absence de comparaison et de fragilité des données, vous avez attribué un SMR faible et une absence d'ASMR au produit.

Dans les nouvelles données, sur le plan de l'efficacité nous avons des données de suivi de l'étude de phase 2 non comparative, donc nous n'avons pas de nouvelles données sur la comparaison. Par contre, nous avons des données de comparaison indirecte que nous avons confiées à Sylvie Chevret, qui va dire un mot de ce qu'elle retient.

Nous avons des données de l'ATU de cohorte. La firme les a fournies, mais nous avons retrouvé une publication qui concerne ces données de cohorte. Ces données ont été prises par le groupe de cancérologie cutanée, qui en a fait une publication académique avec des données d'efficacité qui sont mieux que les données que la firme nous a fournies, qui étaient plutôt descriptives sur les données d'ATU.

Nos experts sont Sylvie Chevret pour la partie méthodologie et Bernard Guillot pour la partie clinique. Je rappelle qu'ils demandent un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Pierre Cochat, le Président. - Merci. Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Je me suis limitée aux comparaisons indirectes qui sont fournies par le laboratoire et qui utilisent donc les données individuelles de l'essai clinique de phase 2 non comparatif et des données agrégées qui ont été obtenues par une revue systématique de la littérature qui a sélectionné 60 références, 39 essais, et qui a retenu en fait 15 essais cliniques qui sont tous non comparatifs et 24 études observationnelles qui ont une qualité assez limitée, telle que décrite par une échelle de qualité d'études observationnelles.

La première chose que je voulais dire sur les limites de ces comparaisons indirectes, c'est qu'elles sont basées sur des études de qualité limitée, notamment parce qu'elles sont non comparatives et potentiellement rétrospectives.

La deuxième chose est qu'elles ont évalué des comparateurs très différents, ce qui fait que la comparaison indirecte est une espèce de catalogue lié au fait que l'on a plein de molécules de comparateurs différents que sont le cétuximab, le dacomitinib, l'erlotinib, le gefitinib, le nivolumab, le pembrolizumab, etc.

Sur un plan de méthode, ce qui m'a gênée, c'est le fait que la validation de ces méthodes repose sur des hypothèses, et la première est qu'elles doivent prendre en compte, dans leur technique de ce que l'on appelle l'ajustement, tous les facteurs de confusion ou les modificateurs de l'effet du traitement potentiels, et bien évidemment cela dépend de leur disponibilité dans les études, ce qui fait que selon les comparaisons, on n'obtient pas les mêmes facteurs utilisés. De plus, ils ont utilisé une procédure de sélection de variables, ce qui est un peu contradictoire avec le fait que ces modèles sont censés utiliser un maximum de

facteurs de confusion plutôt que de chercher à avoir une attitude de parcimonie, ce qui n'est pas la question ici.

La troisième chose que je voulais dire, c'est que je ne suis pas sûre que l'on puisse vraiment s'assurer de l'absence de tout facteur de confusion non mesuré dans ces comparaisons, d'autant plus que les tailles d'effet résiduelles après ajustement ou appariement ne sont pas rapportées.

Enfin, ce qui m'a étonnée aussi, c'est que les effets qui sont donnés après ajustement sont très proches des effets naïfs, ce qui ne peut m'empêcher de me poser une question. A-t-on vraiment pris en compte ces biais de confusion entre populations, dans la mesure où les estimations sont très peu modifiées par toute cette approche ?

La dernière chose, mais vous allez finir par le savoir, c'est que dans toutes ces comparaisons indirectes, on change la population cible. La population cible n'est plus celle de l'essai, mais celle du comparateur. Compte tenu du fait que toutes ces comparaisons utilisent des populations différentes, je me suis demandé dans quelle mesure cela avait un sens d'utiliser un comparateur que l'on ne maîtrise pas toujours dans sa définition.

Bref, cela ne m'a pas enthousiasmée.

Pierre Cochat, le Président.- On comprend. Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Merci, Sylvie, pour ton analyse sur la comparaison indirecte parce que c'était important d'avoir ton avis. Merci aussi au chef de projet pour la présentation du dossier. Ce dossier est un peu désagréable, parce que quand un dossier est mal parti, il est rare que l'on arrive à recroiser la barre.

Finalement, qu'avons-nous de plus aujourd'hui ? Nous avons les données avec un peu plus de recul, et qui montrent qu'avec un peu plus de recul on augmente le taux de réponse complète et de réponse partielle. On passe de 12 % de réponse complète à 17 %. Pour la réponse partielle, on reste aux alentours de 30 %. Avec l'immunothérapie, il est assez habituel d'avoir des réponses un peu retardées dans des cancers cutanés, donc cela n'a rien de bien spectaculaire.

Ensuite, sur la survie globale et la survie sans progression, nous n'avons pas vraiment de données robustes et de toute façon ce serait purement descriptif puisque comme vous l'avez vu, ce n'est pas une étude de comparaison.

Sur les données de l'ATU, et contrairement à ce qui était souhaité de la part des laboratoires, le laboratoire n'est pas retourné au dossier source et nous donne une étude purement descriptive de la population, ce qui n'a aucun intérêt. Par contre, c'est vrai que le groupe français de cancérologie cutanée a publié, dans la revue *Cancers*, en juillet 2021, les résultats d'une partie de l'ATU, et on trouve des taux de réponse objective qui sont de 50 %, dont 21 % de réponses complètes, ce qui est relativement intéressant, avec un PFS à 7,9 mois. Ce sont des données descriptives, et il semblerait que le laboratoire soit en train de retourner au dossier source de l'ensemble des dossiers ATU, mais nous n'avons pas les données pour l'instant.

Sylvie a dit tout ce qu'il fallait penser de la comparaison indirecte. Il est rare actuellement que les comparaisons indirectes nous donnent vraiment des renseignements robustes pour compenser un mauvais dossier.

Pour ce qui est de la tolérance, il n'y a rien de nouveau avec le cémplimab, qui est un produit utilisé dans maintenant beaucoup d'autres modèles tumoraux. C'est un anti-PD1. Il y a évidemment les mal-tolérances des anti-PD1, ou la relativement bonne tolérance, notamment chez les sujets âgés, de l'anti-PD1.

En commentaire, si nous voulons rester sur l'indication de l'AMM, c'est-à-dire chez les patients ayant un carcinome épidermoïde localement avancé ou métastatique non éligible à la radiothérapie ou à la chirurgie, nous n'avons pas de nouvelles données. En tout cas, les données que nous avons n'apportent rien de différent à ce que nous connaissions en janvier et février 2020, donc je ne vois pas ce qui nous amènerait à changer notre avis.

Néanmoins, nous sommes un peu ennuyés sur l'utilisation de ce produit parce qu'en pratique, dans les recommandations européennes, l'immunothérapie est le traitement de choix de première ligne des patients métastatiques ou localement avancés ne justifiant pas de la radiothérapie ou de la chirurgie, et tout cela parce que les comparateurs potentiels, qui sont la chimiothérapie ou les thérapies ciblées anti-EGFR, donnent des résultats globalement très modestes, mais qui n'ont pas été évalués de manière extrêmement robuste.

Si nous restons sur l'indication globale, pour ma part il est clair que je ne vois pas pourquoi nous changerions. Nous n'avons pas de données nouvelles. Nous avons une confirmation des données existantes.

Par contre, pour essayer de résoudre le problème de hiatus entre les recommandations européennes et les recommandations nationales, qui mettent ce produit en première ligne, peut-être que nous pourrions travailler, c'est une proposition que je vous fais, chez les patients en deuxième ligne de traitement systémique. Autrement dit, ce sont les patients qui ont déjà eu les traitements habituels, de type chimiothérapie ou thérapie ciblée de type anti-EGFR, et qui sont en échec de ces traitements. Nous pourrions éventuellement proposer une meilleure évaluation du cémplimab chez ces patients, d'autant qu'environ la moitié des patients, que ce soit dans l'essai ou dans l'article français, correspondent à cette population, c'est-à-dire la population en échec ou avec effets secondaires des traitements que je vais appeler conventionnels.

Dans ce cadre-là, je pense que le SMR pourrait être important et l'ASMR de niveau IV ou V.

Il y a une situation peut-être un peu paradoxale, qui est que ces produits, dont je vous ai dit que c'était aujourd'hui la référence en Europe, sont utilisés au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne ou en Italie, ce qui fait que les frontaliers vont se faire traiter par LIBTAYO dans ces pays et ils sont remboursés avec la carte européenne de sécurité sociale, alors que s'ils restent en France ils n'ont pas accès au produit à l'heure actuelle.

Pour essayer de résoudre cette apparente contradiction, je proposerais de rester à un SMR faible et une ASMR V dans l'entièreté de l'indication, ou bien, pour le sous-groupe des patients résistants aux traitements conventionnels, pour lesquels je vous rappelle que nous n'avons

plus rien à mettre à leur disposition si ce n'est les soins palliatifs, je propose de rendre ce traitement accessible avec une évaluation miroir pour le reste de l'indication, puisque clairement, en tant que clinicien et pour l'avoir manipulé, il apporte des bénéfices aux patients.

Pierre Cochat, le Président.- Quelle serait ton évaluation miroir, dans ce cas ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- En première ligne de traitement systémique, ce serait insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Je voulais être sûr que tu proposes un SMR insuffisant pour la première ligne de traitement systémique.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, bien sûr.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une contribution d'association, Catherine.

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est Vaincre le mélanome, une association agréée au niveau régional en Normandie, avec 60 adhérents. Les liens d'intérêt ont été déclarés, il n'y a pas de lien avec SANOFI. Ils ont envoyé un questionnaire dans les centres de traitement et les établissements de santé hospitaliers, et ont recueilli les témoignages de patients traités, donc c'est du qualitatif.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients, c'est une maladie invalidante et stigmatisante car elle touche principalement le visage et la sphère ORL. Cette maladie entraîne chez les patients des douleurs, des démangeaisons, des déformations, notamment suite à de multiples chirurgies antérieures. Elle a un impact social important lié à l'isolement dans lequel se trouvent les personnes malades en raison des effets décrits précédemment.

Comment la maladie affecte-t-elle l'entourage ? Bien évidemment, elle affecte l'entourage dans la vie quotidienne et sociale du patient, car le patient est très impacté, avec une maladie invalidante, déformante, défigurante, rendant des visages monstrueux. Les personnes atteintes sont principalement des personnes âgées, qui de ce fait se trouvent très isolées et se sentent exclues de la société.

Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ?

Au stade de la maladie auquel est indiqué ce traitement, il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique. Les patients sont traités au préalable par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie par sels de platine, qui n'ont pas permis de stopper l'évolution de la maladie. La toxicité des sels de platine qui sont indiqués dans cette maladie est parfaitement documentée. Il est noté un manque d'efficacité à long terme, avec des complications cardiaques, rénales et des infections.

S'agissant des attentes des patients par rapport à ce traitement, évidemment ils attendent une efficacité du traitement pour stopper l'évolution de la maladie, voire une rémission sans effet secondaire important.

Concernant l'expérience avec le médicament, ce traitement est administré par perfusion en hôpital de jour sur rendez-vous, ce qui facilite l'observance. Le produit a une bonne tolérance et permet aux personnes traitées de retrouver une bonne qualité de vie, comme souligné dans les témoignages des patients qui sont joints en pièces attachées. Le patient n'a pas d'effet secondaire invalidant et retrouve une meilleure image, lui permettant un retour à la vie sociale acceptable. Le traitement amène une réponse partielle, et souvent complète. Certains nouveaux patients n'ont pas eu la chance de bénéficier de ce traitement suite à la fin de la prise en charge financière, mais attendent avec impatience la réévaluation de ce médicament en espérant sa prise en charge.

Pour ce faire, ils ont envoyé une lettre à Olivier Véran qui déplore l'arrêt de l'ATU suite à l'évaluation de la CT et de la HAS, indiquant « une rupture d'égalité entre patients nous semble profondément inacceptable ». Effectivement, un SMR insuffisant met fin à l'ATU de cohorte et arrête donc complètement l'accessibilité et l'inclusion de nouveaux patients dans cet accès.

Ils demandent donc une évaluation qui permette un accès. Il est certain que si l'on a un SMR modéré ou faible et une ASMR V, il n'y aura pas plus d'accès si le prix est démesuré. C'était une réflexion tout à fait personnelle, j'en ai terminé.

Sarah Koné, pour la HAS.- Puis-je préciser qu'ici le SMR est faible avec une ASMR V ? Ce n'est pas un SMR insuffisant.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Tout à fait.

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est ce que je dis. Excusez-moi. Quand c'est faible avec une ASMR V, ce n'est pas éligible à la liste en sus, cela dépend du tarif, et c'est un accès complètement inéquitable sur le territoire.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je voudrais poser une question à Bernard. Je suis un peu surprise qu'un groupe institutionnel ait publié dans Cancers au mois de juillet les résultats de l'ATU, qui sont des résultats en vie réelle intéressants, et que cela ne figure pas dans le dossier. Comment expliquer ce manquement à une bibliographie complète ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je n'ai pas d'explication. Je pense que la gestion de ce dossier par le laboratoire promoteur est catastrophique. Même actuellement, si j'ai bien compris, ils renvoient l'ATU mais au lieu de passer par le groupe coopératif, ils passent par les copains. Je n'ai pas de réponse. C'est totalement incompréhensible. J'étais très surpris, quand le chef de projet m'a envoyé le dossier, de ne pas trouver ce document dans le dossier du laboratoire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a un défaut majeur dans la constitution du dossier.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, parce qu'en plus c'est une étude observationnelle avec ses limites, mais on a quand même plus de patients dans cette étude observationnelle que dans les études pivots de cohorte mal ficelées, avec des doses différentes, etc. Là, au moins, on est homogène sur les doses et on sait ce qu'il en est. Nous avons même des choses intéressantes, comme le fait que chez les patients immunodéprimés, ce qui arrive assez

souvent avec les spinocellulaires, on n'a pas de perte d'efficacité de l'immunothérapie. Par contre, on confirme que chez les patients qui ont un ECOG supérieur à 2, cela marche très mal. À la limite, dans l'encadrement que je vous proposerais, nous pourrions aussi ajouter qu'il en faut prendre que les patients qui ont un ECOG inférieur à 2. Je ne peux pas répondre à ta question et je ne connais pas le directeur de SANOFI pour la lui poser.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faudra le mettre dans la troisième présentation du dossier.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne sais pas. C'est un peu problématique. Je suis toujours un peu désespéré de voir des dossiers aussi mal ficelés alors qu'il y a des enjeux qui sont importants. Je pense que Catherine a parfaitement bien résumé la difficulté de cette maladie. Ce sont des gueules complètement cassées. Il manque un œil, il manque une oreille, il manque un morceau de la bouche, il n'y a plus de nez. Bon.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si je peux me permettre, Bernard et Pierre, dans la contribution associative il est bien dit que ce sont des patients qui ne sont pas en première ligne qui reçoivent ce traitement. Je fais écho aux propos de Bernard Guillot. Peut-être que nous pouvons cibler une catégorie de patients bien spécifique. Je suis désolée aussi de voir que le recueil qualitatif des patients sous ATU a été réalisé par le biais de l'association, et pas par le laboratoire. Cela me paraît quand même assez problématique.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Nous avons une question de Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est une question naïve au sens non pharmacologique du terme. Il y a pas mal de patients dans les études de cohorte. Pourquoi le laboratoire ne fait-il pas d'essai ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est une très bonne question, Jean-Christophe. C'était au départ qu'il fallait l'essai. L'essai était faisable. Nous avions dit, quand nous l'avons vu en janvier-février 2020, que très clairement à l'époque ils pouvaient parfaitement faire un essai LIBTAYO versus une chimiothérapie à base de sel de platine. Cela passait tout à fait. C'était acceptable. À mon avis, il n'y avait pas besoin de beaucoup de malades pour démontrer une efficacité et nous aurions eu une réponse claire. Ils sont partis dans cette histoire de phase 2 de cohorte, les unes localement avancées, les autres métastatiques, etc.

Là non plus, je ne peux pas répondre à la place du laboratoire. C'est complètement catastrophique. Le problème, c'est que ce n'est pas tellement eux qui vont être handicapés. Ce sont les patients qui vont être handicapés par la mauvaise qualité du dossier. Je veux bien défendre l'indéfendable, mais jusqu'à une certaine limite.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- D'accord, merci.

Pierre Cochat, le Président.- Julien ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je voudrais rebondir sur la proposition de Bernard de restreindre la population aux deuxièmes lignes. Dans un certain nombre de modèles tumoraux, avec les immunothérapies, plus on les met tôt, mieux cela marche. Même si on les met en adjuvant, on a l'impression que le bénéfice par patient est bien plus important que si

l'on attend la récurrence métastatique, mais c'est dans un certain nombre de modèles tumoraux, et là je ne parle pas du cancer épidermoïde cutané qui nous intéresse ici.

Du coup, j'ai regardé l'essai de la cohorte française de l'ATU, qui était assez rassurant là-dessus en montrant qu'il y avait des taux de réponse à peu près équivalents et des résultats qui étaient à peu près équivalents, que ce soit en première ou deuxième ligne. Par contre, je n'ai pas vu ces résultats sur l'essai princeps de phase 2. Peut-être est-ce parce que je ne les ai pas trouvés. Ma question est donc de savoir si nous sommes sûrs que les patients prétraités par chimiothérapie n'ont pas une moindre efficacité du cémipimab que ceux en première ligne, avant de réfléchir à restreindre.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne peux pas te répondre que c'est sûr, c'est évident. Par contre, comme tu l'as dit, dans l'étude de cohorte de Cancers, en effet on n'a pas l'impression que ce soit l'un des facteurs qui soient corrélés à une moins bonne réponse. Le seul élément qui soit corrélé à une moins bonne réponse est le score ECOG.

Mon problème, en tant que praticien, même si je ne suis pas à ce point que praticien mais pour défendre un dossier et sa qualité ou sa non-qualité, c'est que chez des patients qui ont déjà eu des sels de platine ou un anti-EGFR, après on n'a vraiment plus rien à leur proposer. Ce sont des gens qui ont une moyenne d'âge d'environ 70 ans. Les sels de platine à 70 ans, on fait deux cures, trois cures, et c'est exceptionnel que l'on puisse aller à six cures. On est vraiment dans un besoin non couvert, chez ces patients, d'où ma proposition pas très habituelle pour la commission, mais qui était quand même pour que les gens puissent bénéficier de ce traitement et que l'on ne soit pas en inégalité européenne d'accès aux soins, pour qu'ils puissent l'avoir.

Après, le spinocellulaire n'est pas un cancer hyper fulgurant, sauf quelques cas très exceptionnels, donc les chimiothérapies amènent plutôt des stabilisations que des réponses objectives. L'immunothérapie, quand on la met après une chimiothérapie, c'est comme si on n'avait rien fait avant ou quasiment. Tu as raison de sourire.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter à la réponse de Bernard que dans les cohortes qui étaient dans l'étude de phase 2, il était prévu d'analyser les taux de réponse par cohorte, mais pas par ligne de traitement. C'est vrai que 56 patients, donc un tiers d'entre eux, étaient traités par chimiothérapie, mais il n'était pas prévu de les analyser par ligne de traitement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est la même chose dans les comparaisons indirectes, même si certaines études qui sont utilisées dans les comparaisons n'ont inclus que des malades qui étaient au-delà de la deuxième ligne.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a un commentaire de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce n'est pas la première fois, ni la dernière, que nous sommes obligés de mettre de l'eau dans le vin de la rigueur méthodologique. Je note ce que Bernard a relevé dans son analyse, à savoir qu'il y a un taux de réponse inhabituel et une certaine proportion de répondeurs d'une certaine durée, donc c'est quelque chose qui me semble important à prendre en compte, et que nous avons déjà pris en compte dans certains

dossiers et pas dans d'autres. Par exemple, je me rappelle d'un cancer digestif. Je ne sais plus si c'était l'œsophage ou le côlon, où il y avait un peu le même genre de trouvaille, et la balance avait penché de l'autre côté. Là, en l'occurrence, il y a quand même ces facteurs de constatation, même si la méthodologie est très médiocre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous avez conditionné sur les données de suivi de phase 2, mais qu'attendiez-vous ? Ne peut-on pas quantifier ? Ne pourriez-vous pas être plus précis au moment où vous donnez un conditionnement, sur le fait qu'il ne suffit pas de faire un suivi mais qu'il faut quelque chose de plus ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ce n'est pas nous qui l'avons demandé, c'est l'EMA.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est l'EMA qui a donné l'AMM conditionnelle en estimant que les données n'étaient pas assez robustes. Du coup, les éléments qui conditionnent cette AMM, c'est de donner les études de la phase 2 non comparative. Ce sont donc les données de suivi de cette phase-là qui conditionnent l'AMM. Après, quand vous l'avez vue la première fois, vous n'avez pas du tout mis de SMR conditionnel, puisqu'il n'y a pas de phase 3 de développement. Il n'y a pas de phase 3, donc on ne pouvait conditionner à rien du tout, et en plus nous avons raisonné dans l'indication de l'AMM, donc la chimiothérapie était un comparateur et le besoin n'était pas non couvert.

Quand on regarde la doctrine, quand il y a des comparateurs cliniquement pertinents et que l'on a une étude de phase 2 non comparative, donc que l'on n'a pas d'étude versus le comparateur approprié, c'est théoriquement un SMR insuffisant. Néanmoins, tenant compte du besoin médical, vous aviez déjà mis un SMR suffisant, une inscription avec un SMR faible. Cela avait donc déjà été pris en compte et ce que propose Bernard, c'est de se placer dans une ligne encore après la chimiothérapie. Le souci que nous avons, ce sont les données. Nous entendons bien le besoin qui est important pour ces patients, mais le souci que nous avons par rapport à la doctrine que nous appliquons habituellement, c'est que nous nous heurtons toujours aux données qui ne sont pas robustes. Nous avons toujours l'étude de phase 2 non comparative.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voulais savoir s'il y avait d'autres immunothérapies en développement dans cette indication.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Le pembrolizumab a une AMM et est disponible dans les carcinomes épidermoïdes dits de la tête et du cou, donc ORL, ce qui n'est pas tout à fait pareil. Ce n'est pas la même histoire naturelle, ce ne sont pas les mêmes étiologies, etc. Pour le pembrolizumab, je ne suis pas sûr qu'ils aient développé un programme de développement rationnel, donc avec une phase 3 notamment, dans cette indication.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est gentil de me donner la parole. J'ai une question pour le Bureau. Puisqu'il y a une consommation économique en rapport avec l'utilisation de ce médicament, ne pourrait-on pas prévoir une procédure ou un financement

spécifique et dégagé, puisqu'il y a déjà de l'argent dévolu à cette indication, pour qu'un PHRC soit commandité par l'assurance maladie pour avoir le bon niveau de preuve et pouvoir aider au mieux les patients ? Trouvez-vous cette idée complètement fumeuse, ou serait-ce théoriquement possible de se substituer aux laboratoires en disant « nous utilisons des financements publics et nous allons faire l'essai à la place du laboratoire » ?

Pierre Cochat, le Président.- À ma connaissance, jusque-là on ne l'a jamais fait. Je ne sais pas si un PHRC peut être commandité par l'assurance maladie. Je n'en suis pas sûr.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela me paraît assez compliqué.

Pierre Cochat, le Président.- le PHRC est un programme hospitalier de recherche clinique. Sur l'idée je te suis, et je vois bien ce que tu veux dire pour pallier le manquement, mais je ne sais pas si c'est une piste accessible.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je suis d'accord avec toi. Je ne sais pas si quelqu'un à la DGOS veut compléter, mais il me paraît assez compliqué de recommander la création d'un PHRC pour répondre aux manquements que vous avez détaillés par rapport à l'industriel. Je vous rappelle que là, la CT doit évaluer les données. Tout ce qui est accès patient et prise en charge à l'hôpital ne relève pas du champ de la CT. Actuellement, le produit est inscrit sur les listes de remboursement. Il ne faut pas que toutes ces considérations d'accès du malade n'interviennent trop dans les votes que vous ferez par la suite.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- J'entends cinq sur cinq ce que dit Sophie. Néanmoins, je crois qu'il ne serait pas aberrant de vaporiser un peu différemment ce dossier, et pour moi sans tenir compte du problème de la liste en sus, si vous donnez du SMR important et de l'ASMR IV ou V. Je ne vais pas forcer là-dessus.

Pour répondre à Jean-Christophe, aujourd'hui c'est trop tard pour le PHRC. C'est-à-dire que je pense que compte tenu des recommandations internationales, de l'AMM, etc., personne n'acceptera de faire une phase 3 comparative versus quelque chose. On arrive 5 ans trop tard.

Jean-Christophe Léga, membre de la CT.- Si je peux me permettre, on a une recommandation, mais avec un niveau de preuve extrêmement faible. On a un consensus qui est basé sur pas grand-chose.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Entre nous, nous l'entendons bien, mais c'est juste inacceptable des patients et de la plupart de nos collègues. C'est malheureusement comme cela. Je suis tout à fait d'accord avec toi, d'autant plus que dans les recommandations européennes il y a aussi pas mal de liens d'intérêt. Dans le mode d'élaboration, on ne tient pas compte des liens d'intérêt, etc., mais cela n'empêche qu'aujourd'hui, dans une communauté de soins, on te dit « le traitement du carcinome épidermoïde localement avancé ou métastatique, c'est LIBTAYO », point. Je suis aussi mal à l'aise que toi.

Julien Peron, membre de la CT.- Nous sommes d'accord qu'actuellement les patients ne le reçoivent pas ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, aujourd'hui ils ne le reçoivent pas.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Le médicament est inscrit et bénéficie de l'agrément aux collectivités, donc certains établissements l'achètent et l'utilisent pour leurs patients. C'est limité parce que le prix proposé par le laboratoire est plus élevé que le montant des séjours remboursés, mais certains établissements l'utilisent.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est très marginal. Il y a peu d'établissements qui acceptent de payer cela, surtout que le traitement est relativement long et que le nombre de patients n'est pas anecdotique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais je pense que Monsieur Hartmann a des données là-dessus. C'est une iniquité territoriale, en tout cas, certainement.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Nous n'avons pas les données de consommation précise sur la consommation intra-GHS, qui n'est pas financée en sus. Ce pas tracé dans le PMSI, mais nous avons des remontées des établissements et plus généralement des OMEDIT, qui nous remontent leurs difficultés pour accéder au traitement. Du coup, nous nous rendons compte que c'est quand même utilisé malgré tout.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais chaque fois c'est une négociation pharmacien-prescripteur. « Oui, c'est la fin de l'année, on a encore un peu d'argent, on va pouvoir mettre un ou deux patients ». On est dans le bidouillage complet, avec une inégalité majeure et une inégalité au niveau européen. Les frontaliers sont mieux lotis que les non-frontaliers, encore une fois, donc cela pose un vrai problème.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Encore une fois, ce système nous met face à une responsabilité qui est la nôtre. J'entends bien ce qu'a dit Sophie tout à l'heure, mais je suis désolé, nous sommes encore devant cette responsabilité, et cette responsabilité nous incombe. Nous le savons et nous le sentons.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je suis d'accord.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela reste toujours un problème extrêmement compliqué.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si je puis me permettre, cela a été signalé dans la contribution de patients, mais effectivement c'est une iniquité complète d'accès sur le territoire et les établissements qui ont des financements peuvent l'acheter, mais imaginez celui qui est traité dans un établissement à but lucratif. Jamais il n'aura accès à ce genre de traitement, et les petits établissements de santé, qui sont déficitaires pour la plupart, ne peuvent pas régler ce genre de médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Madame Chekroun ?

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- J'entends les remarques des experts, mais la décision est une décision ministérielle, et les experts sont là pour apporter une expertise scientifique, et pas pour préjuger en fonction des règles de prise en charge sur la liste en sus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Alors Madame, il ne faut pas demander des experts médecins. Vous n'avez qu'à demander des experts qui soient purement méthodologistes ou autres, mais pas des médecins.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis de l'avis de Michel Clanet. C'est tout l'intérêt que peuvent apporter des experts comme nous. J'entends bien ce que vous dites, mais nous ne pouvons pas l'entendre.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne peux pas entendre non plus ce qui vient d'être dit. Ces données ne sont pas robustes et ne répondent pas aux critères qui sont habituellement les nôtres, nous sommes d'accord, mais nous avons des données. Voir 50 % de réponse objective dans cette maladie, ce sont des choses que l'on ne voyait pas. Avoir 20 % ou 30 % de réponse complète, selon les cohortes, c'est-à-dire la disparition complète de lésions extrêmement affichantes ou de lésions métastatiques, ce sont des choses que nous n'avions jamais vues par le passé, donc nous ne discutons pas à partir d'un dossier totalement vide. Nous discutons à partir d'un mauvais dossier, certes, mais pas à partir d'un dossier vide.

Je rejoins tout à fait Pierre et Michel. Nous sommes certes responsables de la sécurité des patients et de la bonne utilisation des produits, mais nous sommes aussi prescripteurs et je pense que c'est un peu la fierté de cette commission.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je voudrais quand même vous rappeler qu'en 2020 nous avons déjà vu ce dossier. Nous l'avons déjà discuté et ce dossier est sorti avec un SMR faible et une ASMR V, sous réserve d'une étude qui n'a pas été faite. Ils reviennent avec les mêmes résultats et ils ne sont même pas capables d'ajouter à leur dossier les études en vie réelle qui ont été publiées par des institutionnels. Franchement, on peut parler des experts médecins, mais il faut aussi respecter les experts médecins.

Pierre Cochat, le Président.- Nous sommes d'accord. Il est vrai que le laboratoire n'a pas rempli sa mission, je suis d'accord, mais nous ne pouvons pas être influencés uniquement par cela dans l'évaluation que nous faisons.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- La quantité d'effet est inquantifiable. On ne connaît rien du médicament finalement.

Sylvie Chevet, membre de la CT.- C'est une réévaluation. Nous sommes censés tenir compte de l'apport des choses supplémentaires depuis la fois d'avant, non ? Sinon, on se contredit.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est mon avis.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est pour cela que je proposais une restriction de l'indication qui n'avait pas été faite la première fois, mais après c'est la commission qui vote. J'accepterai avec plaisir tout résultat du vote quel qu'il soit, c'est évident.

Pierre Cochat, le Président.- J'allai en venir là, Bernard, parce que le temps passe et il faut que nous votions. Le Bureau avait proposé exactement la même chose, à savoir de faire deux groupes :

- les patients en deuxième ligne qui ne sont pas candidats ni à la chirurgie, ni à la radiothérapie, ni à la chimiothérapie, pour lesquels nous pouvons proposer un SMR important et une ASMR IV ou V, comme tu l'as dit ;
- un SMR insuffisant en miroir.

Cela me semble protéger les patients et préserver la démarche de la commission sur le plan de la rigueur intellectuelle. Je propose que nous partions sur ce vote, Élisabeth.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Bien entendu, bien qu'il soit revendiqué, il n'y a pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Il n'y a pas d'ISP.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est mon point de vue.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il faut quand même le voter.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord pour le voter, et d'accord pour ne pas en mettre.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si je comprends bien, l'une des propositions est de dégrader, dans une sous-population, par rapport à ce que nous avons voté la première fois, sans qu'à mon sens nous n'ayons d'argument pour dégrader, puisque nous passerions de faible à insuffisant pour la première ligne. Cela me paraît être un choix bizarre.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai, tu as raison.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Ne pouvons-nous pas voter d'abord sur le maintien des conclusions ou non ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, parce qu'il faut que nous nous mettions d'accord sur le fait d'isoler un groupe. Je me tourne vers le SEM. Pouvons-nous faire un miroir qui ne soit pas insuffisant ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui. Cela revient à ce que disait Élisabeth. C'est le maintien des conclusions.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais nous pourrions voter sur le groupe de ceux qui ne sont pas éligibles à la chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, avec ce que vous choisirez comme ISP, SMR et ASMR, et le maintien ou non en miroir. En tout cas, merci pour ta remarque pertinente, Hugues.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pierre, je pense qu'il faut d'abord décider le maintien ou non. Si c'est un maintien, cela veut dire que personne ne veut changer y compris dans ce sous-groupe. Si ce n'est pas le maintien, à ce moment-là on peut choisir.

Pierre Cochat, le Président.- Cela revient au même, Michel. Si les gens ne disent pas « maintien » pour le miroir, nous voterons sur le miroir.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Le maintien, cela veut dire que l'on garde vraiment le vote qui a été fait la première fois.

Pierre Cochat, le Président.- Non, là ce n'est pas cela.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Dans ce cas, cela élimine la proposition que nous avons envisagée.

Pierre Cochat, le Président.- Mais qui est quand même adaptée et qui est proposée par l'expert.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Si je peux me permettre d'intervenir, je suis assez d'accord avec Michel. Nous votons entre le maintien et le non-maintien, et si l'ensemble de la commission est pour maintenir le SMR faible et l'ASMR V de la dernière fois, la messe est dite, on n'en discute plus. Si ce n'est pas le maintien qui est retenu, à ce moment-là, nous aurons les deux choix.

Pierre Cochat, le Président.- Ce sont malgré tout deux approches différentes. J'étais quand même partisan de suivre ta proposition et celle du Bureau, où l'on isole le groupe et où l'on discute séparément du miroir, pour lequel on discute d'un maintien ou d'un non-maintien. J'entends bien ce que dit Élisabeth, réglementairement la notion de maintien inclut toute la population. Nous ne pouvons donc pas le formuler comme cela. Quelle était la gradation initiale ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était un SMR faible et une ASMR V.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ta proposition a au moins le mérite d'isoler les patients pour lesquels on ne peut rien faire d'autre.

Pierre Cochat, le Président.- Ce que je vous propose, c'est de voter, comme je vous le proposais, un premier groupe des patients non éligibles et en deuxième ligne. Pour le miroir, nous ne dirons pas le mot « maintien » puisqu'il n'est pas adapté, mais vous dites si vous votez pour un SMR faible et une ASMR IV, ou autre chose, et là vous pouvez voter un SMR insuffisant si vous le souhaitez. Non, cela ne va pas. Il faut voter entre un SMR suffisant et insuffisant dans ce groupe. Nous sommes obligés de passer par là.

Je recommence. Nous votons deux catégories. Dans la catégorie des non éligibles, vous votez ce que vous voulez avec comme proposition du Bureau un SMR important, une ASMR IV ou V et pas d'ISP. Pour le miroir, nous votons entre suffisant et insuffisant.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense que si nous votons une ASMR V, cela ne sert à rien, clairement. Avons-nous envie qu'il soit disponible ? C'est quand même cela le sujet. Sinon, nous votons un SMR insuffisant pour les deux.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Après, c'est compliqué quand on tort les données. On le voit bien. Là, nous allons finir par faire un vote de disponibilité plus que d'évaluation scientifique des données.

Pierre Cochat, le Président.- Nous sommes un peu entre les deux. Je pense que nous ne sommes pas sur l'évaluation scientifique, puisqu'elle n'est pas satisfaisante, mais nous avons des patients à « protéger » dans le groupe de ceux qui sont non éligibles.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Et nous avons une ATU qui montre des choses.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je suis donc quand même d'avis de séparer ces deux populations. J'en reste convaincu après tout ce que nous avons dit. Le Bureau le propose et Bernard le propose. Je suis quand même d'avis de maintenir cela. Je crois que nous pouvons voter sur la deuxième ligne pour les patients non éligibles, et ensuite entre suffisant et insuffisant pour le miroir. Cela te paraît-il correct, Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative, ni à une radiothérapie curative ni à une chimiothérapie, nous avons 10 voix pour une absence d'ISP. Concernant le SMR, nous avons 10 voix pour un SMR important, 9 voix pour un SMR modéré, 1 voix pour une SMR faible. Concernant l'ASMR, nous avons 12 voix pour une ASMR V et 8 voix pour une ASMR IV. Concernant la première ligne, nous avons 7 voix pour un SMR suffisant et 13 voix pour un SMR insuffisant. C'est donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie, une radiothérapie ou une chimiothérapie. C'est insuffisant en première ligne.

Pierre Cochat, le Président.- Peux-tu redonner le nombre de votants du SMR ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- C'est 10 voix, 9 voix et 1 voix.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose que nous revotions. Le règlement intérieur nous dit que quand il y a trois votes, on revote sur deux options. Là, il est logique de voter sur les deux options prédominantes, parce que cela peut faire du 10-10.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Tu as voix prédominante.

Pierre Cochat, le Président.- Je n'ai voix prédominante que s'il y a une équivalence de vote, donc il faut que ce soit 10-10.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Le règlement dit qu'en cas de vote sur plus de deux motions, le Président de séance peut présenter à nouveau au vote les deux motions majoritaires.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Que se passe-t-il, si c'est 10-10 ? C'est ta voix qui l'emporte ? Ce n'est pas la peine de voter.

Pierre Cochat, le Président.- Non, il faut revoter, je pense. Au vu de l'ensemble du vote, les gens vont peut-être changer.

François Lacoïn, membre de la CT.- La question était encore plus aiguë pour [REDACTED] Nous ne l'avons pas évoquée, mais j'y ai pensé. Le rapport a été de 9 voix, 6 voix et 4 voix. Nous n'avons pas revoté, mais la question se pose.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je n'y étais pas et c'est sur décision du président ou de son remplaçant, si Françoise a un avis différent. Ce n'est pas une obligation. Autant, il y a des cas

où cela ne vaut pas forcément la peine, et finalement pour [REDACTED] j'ai vu le résultat du vote, vous aviez pas mal de différences entre les différents groupes de vote. Autant, pour celui-ci, c'est déterminant. Je propose donc que nous refassions un tour, avec comme propositions un SMR important ou modéré, mais pas d'autre choix, s'il vous plaît.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 10 voix pour un SMR important et 10 voix pour un SMR modéré.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est normal. C'était déjà comme cela. C'est Pierre qui donne sa voix double.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela. Répète-nous le bilan final.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons une absence d'ISP. En deuxième ligne, nous avons un SMR important et une ASMR V. En première ligne, c'est insuffisant.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Comme on le réserve en deuxième ligne, ma question est pour Bernard. Nous avons chiffré initialement la population cible dans l'indication d'AMM, qui était de 1 000 patients par an. Quel pourcentage représenteraient les patients en échec à la chimiothérapie ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je ne sais pas, il faut que nous en rediscutions à tête reposée pour revoir les registres et tout cela. Je ne peux pas te répondre de but en blanc.

Sarah Koné, pour la HAS.- Là, nous pouvons prendre le temps de la rédaction. C'est une réévaluation.

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est sûr qu'il faudra revoir la population cible. C'est évident.