



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 juin 2022

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. Examen extension d'indication : LIBTAYO 350 mg (CBCla ou CBCm) (CT-19759)
SANOFI-AVENTIS FRANCE**

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à LIBTAYO. Bonjour Bernard. Merci de te joindre à nous et désolé pour cette avance dans le programme. On va voir le dossier LIBTAYO qui va nous être présenté d'abord par le chef de projet, puis on te donne la parole sur ce dossier.

M^{me} KELLEY.- Sur ce dossier, il n'y a pas de lien d'intérêt. Le Professeur Bernard Guillot a été sollicité pour expertiser ce dossier. Dans la prise en compte de ses gains d'intérêts, il n'a pas été identifié de lien de nature à placer l'intéressé en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- On voit aujourd'hui une demande d'inscription sur la liste des collectivités pour la spécialité LIBTAYO à base de cémipimab, anticorps monoclonal de la classe des anti-PD1. L'extension d'indications porte sur le carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique, ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog. On a déjà évalué deux inhibiteurs de la voie Hedgehog : le vismodegib dont la spécialité est ERIVEDGE et le sonidegib dont la spécialité est ODM20.

L'extension d'indications pour le cémipimab, LIBTAYO, a été obtenue par une AMM centralisée le 21 juin 2021. Ils sollicitent cette inscription aux collectivités avec une demande d'un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et une absence de ISP.

Les AMM initiales pour cette spécialité que vous avez déjà évaluée, il y en a deux :

- La première concerne les cancers cutanés, le carcinome épidermoïde cutané spinocellulaire évalué le 6 octobre 2021 avec un SMR important et une ASMR V.
- Une autre indication en 2021 concernait le cancer bronchique non à petites cellules à laquelle vous avez attribué un SMR important et une ASMR V.

Le dossier d'aujourd'hui s'appuie sur l'étude 1620, étude de phase II non comparative incluant deux cohortes de patients, une cohorte métastatique avec un effectif de 54 patients et une cohorte localement avancée avec un effectif de 84 patients, soit un total de 138 patients dans cette étude non comparative.

Ces patients sont tous alignés au libellé de l'indication de l'AMM, soit des patients qui ont progressé après les inhibiteurs de la voie Hedgehog, soit des patients qui ont développé une intolérance à ces traitements.

- Le critère principal pour cette étude non comparative était le taux de réponse global évalué par un comité indépendant.

Je laisse la parole à notre expert Bernard Guillot pour présenter les résultats et la place éventuelle de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Bernard.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour ta représentation bien complète sur le produit. Le cémipimab,

effectivement, vous l'avez déjà vu.

Je vais vous dire un petit mot sur les basocellulaires. Le carcinome basocellulaire est une tumeur relativement peu évolutive qui ne pose pas de problème thérapeutique, c'est vrai dans 98 % des cas. Malheureusement, dans 2 % des cas, cette tumeur, soit parce qu'elle a été négligée par le patient, soit parce qu'elle était mal prise en charge initialement, va prendre des proportions dramatiques. 80 % d'entre elles siègent sur les parties photo-exposées, notamment le visage. Cela peut entraîner des délabrements majeurs liés à la tumeur ou liés éventuellement à la chirurgie, c'est-à-dire des amputations d'oreille, des amputations de la pyramide nasale, des altérations oculaires, etc. Dans ces situations-là, on était, jusqu'à l'arrivée des thérapies ciblées, extrêmement démunies. Les thérapies de la voie Sonic-Hedgehog ont permis d'améliorer fortement cette situation, mais au prix d'une tolérance compliquée.

Ce sont des sujets souvent âgés et ces produits entraînent notamment une perte de goût et une perte d'appétit, qui entraînent très souvent des amaigrissements, voire des états cachectiques. Ce n'est pas toujours très facile à manier. C'est important d'avoir une alternative, d'autant que les réponses obtenues avec ces inhibiteurs de la voie Hedgehog ne sont pas constantes. Un certain nombre de patients sont en échec de ce produit ou en intolérance. Nous avons un besoin non couvert pour les patients rares basocellulaires localement avancés ou métastatiques, en échec de nos traitements par inhibiteur Sonic-Hedgehog. Le cémipimab est là pour remplir cette fonction.

L'étude est une étude ouverte de phase II, donc vous allez un peu tiquer. C'est un peu léger. Les patients sont conformes à l'AMM. Ils sont répartis en deux cohortes.

- Les métastatiques, le taux de réponse objective est de 24 %, un peu plus élevé pour les localement avancés, 28 %
- Les rémissions complètes, 2 % pour les métastatiques et 6 % pour les localement avancés.
- Les rémissions ou réponses partielles, 22 % pour les métastatiques et pour les localement avancés.

C'est intéressant d'avoir tout de même des rémissions partielles parce que dans un certain nombre de cas, cela permettra de rendre opérables ces patients qui ne l'étaient pas auparavant. C'était vrai déjà avec le Sonic-Hedgehog. On pouvait faire ce qu'on appelle un néoadjuvant chez ces patients, avec un certain succès.

Dans les critères secondaires, l'évaluation par l'investigateur est un peu meilleure que par le comité indépendant. On va s'appuyer sur les chiffres du comité indépendant qui sont plus robustes :

- Les durées de réponse, 16,7 mois pour les métastatiques et la durée de réponse n'est pas atteinte pour les localement avancés.
- La survie sans progression est de 8,3 mois pour les métastatiques et 19,3 mois pour les localement avancés.
- La survie globale n'est pas atteinte dans les deux cohortes.

Le délai médian de réponse est un peu supérieur à quatre mois, quelle que soit la forme métastatique globalement avancée, ce qui est assez habituel avec un inhibiteur de PD1 dont on sait qu'ils ont une action relativement lente.

Sur la tolérance, on a exactement ce qu'on connaît avec la cémipimab. C'est un inhibiteur de PD1. On a des effets immunomédiés. On n'a pas de nouveau signaux particuliers, de la fatigue, des coliques. Six malades sont décédés pendant la durée de l'étude, mais aucun n'est décédé à cause du cémipimab, mais à cause d'autres facteurs, notamment l'âge chez les patients âgés.

On est sur une phase II. Est-ce qu'on aurait pu avoir une phase III comparative ? Comparative versus un inhibiteur de Sonic-Hedgehog, c'est techniquement possible mais ce n'était pas la même question posée. Le positionnement, c'est chez les patients en échec de Sonic-Hedgehog, donc ce n'était pas adapté. La chimiothérapie dans les basocellulaires, on n'en fait quasiment plus parce que c'est une tumeur tout à fait chimiorésistante et vraisemblablement liée à un faible turnover des cellules tumorales.

On aurait pu faire du comparatif versus de meilleurs soins de support. C'est franchement contestable parce qu'on sait depuis pas mal d'années que les inhibiteurs de PD1 ont une activité dans le basocellulaire métastatique ou localement avancé. C'était difficile de construire un essai avec un bras soin de support ou placebo. Cela aurait été compliqué à construire. Cela fait perdre de robustesse à la démonstration du laboratoire pour son produit.

Le critère de jugement principal, c'est le taux de réponse. Je pense que c'est assez bien adapté chez ces patients en impasse thérapeutique. Par ailleurs, c'est une tumeur qui évolue lentement, donc en survie globale, cela aurait été assez compliqué ou assez long pour avoir des résultats. Elle est atteinte dans au moins une des deux cohortes. La PFS est en critère secondaire. Là aussi, on aurait pu travailler sur la PFS, cela n'aurait pas changé grand-chose.

Les taux de réponse que vous observez, si vous vous êtes replongés dans les dossiers des deux inhibiteurs de Sonic-Hedgehog, ils sont un petit peu moins bons que les inhibiteurs de Sonic, mais on est chez des patients en deuxième ligne de thérapies médicamenteuses. On sait toujours, en cancérologie, que les deuxièmes lignes donnent de moins bons résultats que les premières lignes.

Par analogie avec ce qu'on avait déjà décidé par ailleurs sur les autres produits, les revendications du laboratoire pour un SMR important me semblent justifiées compte tenu de la gravité de la pathologie. Je n'ai pas mis dans mon rapport de photos gores volontairement parce que c'est extrêmement gênant pour les patients. C'est un très gros fardeau. L'important pour le SMR ne me paraît pas abusif.

Par contre, la valorisation de l'ASMR me paraît difficile à obtenir, surtout compte tenu des évaluations que vous avez déjà données pour ce produit LIBTAYO dans d'autres indications.

Voilà ma lecture du dossier. C'est un dossier qui n'est pas très robuste, mais qui répond à un besoin non couvert, avec une démonstration d'une efficacité chez un certain nombre de patients que l'on pourra peut-être opérer ou chez qui on fera régresser la tumeur de manière

significative.

Je suis à votre disposition pour d'éventuelles questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Une question de Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je veux juste faire un commentaire. Pour moi, ce n'est pas démontré parce qu'ils ont posé des hypothèses de départ pour justifier les calculs d'effectif dans les deux sous-populations, mais ce n'est pas significatif. Aucun des deux tests n'arrive avec un test de comparaison à ce qu'ils ont demandé, 15 % du premier côté et 20 % de l'autre. Si on fait deux tests, on a un P à 0,08 ou à 0,056, donc ce n'est pas une démonstration statistique de ce qu'ils voulaient.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour ton commentaire. Après, c'est la comparaison pour le calcul du nombre de patients. Comme c'est un essai non comparatif, on prend le taux de réponse en brut.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On prend le taux de réponse en brut, mais l'intervalle de confiance de leur estimation est compatible avec le fait que ce soit 15 % dans un groupe et 20 % dans l'autre. Ils n'ont pas démontré de manière statistique. Cliniquement, cela suffit peut-être, mais statistiquement, ce n'est pas une démonstration définitive, même sur un essai mono-bras.

M. le P^r GUILLOT.- On est à 24 et 28 % de réponses.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je peux encore répéter. Ils ont fait un calcul d'effectif pour dire on va faire mieux que 15 % de réponse et dans l'autre groupe, on va faire mieux que 20 %. Si tu fais un test sur les chiffres qu'ils donnent, de comparaison 15 % d'un côté ou de comparaison à 20 % de l'autre, les tests ne sont pas significatifs. Je ne peux pas le dire autrement.

M. le P^r GUILLOT.- Je n'avais pas compris. OK.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGUINE, pour la HAS.- J'avais aussi une question sur la significativité clinique d'avoir 20 % de réponses partielles. Tu as dit plusieurs fois que cela permettrait éventuellement d'opérer les patients. Est-ce que dans l'étude ou dans d'autres publications, on a une idée du nombre de patientes qui deviennent opérables ? Même si j'imagine que les critères d'opérabilité ne sont pas toujours très univoques. Cela aiderait à avoir un critère de jugement plus cliniquement pertinent. 20 % de réponses partielles, soit une diminution de 30 % de la taille des lésions, les bénéfices cliniques ne sont pas super évidents. Merci.

M. le P^r GUILLOT.- Je partage ta critique. C'est sûr que cette notion d'opérabilité, je la développe parce que c'est ce qu'on fait dans les maladies courantes. Je suis d'accord avec toi que cela aurait été bien que l'essai le démontre. Je le reconnais, on est tout à fait d'accord. Le dossier est faiblard. Par contre, on est dans un besoin non couvert et dans des situations assez dramatiques. Si on peut donner une deuxième chance après les inhibiteurs de Sonic, ce sera

un plus pour les malades. En sachant que la tolérance du cémiplimab n'a rien à voir en termes de facilité d'utilisation et d'administration par rapport aux inhibiteurs de Sonic-Hedgehog. Je partage complètement ta critique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. D'autres questions ou commentaires ? Bernard, merci beaucoup de ta présentation et de tes réponses. Bonne fin de journée et à la prochaine fois.

M. le P^r GUILLOT.- Merci à vous.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le laboratoire demandait un SMR important et une ASMR IV dans la strate et ne demandait pas de ISP. On propose un ASMR V dans la strate. Tu es réservé, Michel ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Justement, je n'étais pas au bureau ce jour-là. Je trouve que les données sont très faibles, d'une part. Deuxièmement, je pense que ce médicament est peut-être important pour les personnes qui pourraient être opérées, mais il n'y en a aucun dans le dossier. Je serai plutôt pour un SMR modéré au minimum et une ASMR au maximum.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK. Je propose de passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 18 votants :

- 4 voix pour un SMR important, 13 voix pour un SMR modéré, 1 voix pour un SMR faible.
- 17 voix pour une ASMR V dans la strate et 1 voix pour une ASMR IV.

C'est donc un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- Une question pour la compréhension. Sophie, une SMR modérée, cela veut dire qu'a priori cela va être en remboursement à 35 %. Avec un remboursement à 35 %, est-ce que cela peut être enregistré aux collectivités ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est uniquement en collectivité, la demande.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour l'inscription aux collectivités, un SMR suffisant suffit.