



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 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. LIBTAYO 350 mg (CT-19759) – Audition – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président.- On avance et on passe à LIBTAYO. On fait entrer les gens de Sanofi.

Madame Luzio, pour la HAS.- Pour le dossier LIBTAYO. Madame Mallat ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Elle reste déconnectée.

(Madame Mansac, Madame Massuel, Madame Schneider, Monsieur Meyer rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Bonjour Messieurs, dames de Sanofi. Désolé pour le retard qu'on vous a infligé. On va rediscuter de LIBTAYO avec vous, présentez dans un premier temps par notre chef de projet. Ensuite vous aurez 15 minutes pour votre présentation, et on se gardera un petit temps d'échanges de 10 minutes après.

Un chef de projet pour la HAS.- Le laboratoire sollicite une audition suite à l'avis de la CT du 29 juin 2022 concernant la demande d'inscription aux collectivités de la spécialité LIBTAYO à base de cémipimab, un anticorps monoclonal de la classe des anti-PD-L1, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique, ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Sonic Hedgehog qui est représentée par deux molécules disponibles actuellement, le vismodegib ou le sonidegib. L'AMM place le produit en deuxième intention, soit suite à une progression ou une intolérance.

Cette AMM s'appuie sur une étude de phase II non comparative, nommée 1620. Elle a comporté une cohorte métastatique avec un effectif de 54 patients et une cohorte localement avancé avec un effectif de 84 patients. Le taux de réponse globale, qui était le critère principal de cette étude, c'est une phase II non comparative, a été évalué par un comité indépendant. Il a montré un taux de réponse globale de 24,1 % dans la cohorte métastatique et de 28,6 % dans la cohorte localement avancé. Ces valeurs, les 24 % et les 28 %, ne sont pas statistiquement significatives par rapport aux valeurs historiques retenues dans le calcul d'effectifs qui étaient dans le protocole, respectivement fixés à 15 % et 20 %.

Pour les résultats sur les autres critères, notamment des critères secondaires comme la durée de la réponse, elle a été de 16,7 mois pour la cohorte métastatique et non atteinte dans la cohorte localement avancé. La survie sans progression a été de 8,3 mois pour la cohorte métastatique et de 19,3 mois dans la cohorte localement avancé. La médiane de survie globale n'a été atteinte d'aucune des deux cohortes et le délai médian de réponse a été d'environ quatre mois dans chacune des cohortes.

En termes de tolérance, on cite les points suivants : les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 7,4 % des patients de la cohorte métastatique et 16,7 % de la cohorte localement avancé. Les événements de grade supérieur ou égale à 3 ont été rapportés chez 42,6 % des patients de la cohorte métastatique, et 51,2 % dans la cohorte localement avancé lors de l'analyse principale. Pour les deux cohortes, les événements indésirables d'intérêt particulier connus sous anti-PD-L1 les plus fréquents ont été un événement d'origine

immunologique de grade 3 au plus, notés, avec une fréquence allant de 9,3 % à 13,1 % selon la cohorte et la date d'analyse.

Au total, la commission a donné l'aval pour le remboursement de ce produit. Elle a attribué un SMR modéré pour cette spécialité et une absence d'ASMR, donc une ASMR V. Voilà pour une synthèse du dossier qui a été évalué en juin 2022.

Pierre Cochat, Président. - C'est à vous.

Madame Lansac. - Merci, Monsieur le Président. Bonjour à tous. Nous vous remercions de la tenue de cette audition dédiée à LIBTAYO. Je suis directrice de l'accès au marché chez Sanofi, accompagnée aujourd'hui du Docteur Marianne Massuel, directrice de l'accès au marché immunologie onco-hématologie, du Docteur Véronique Schneider, qui est directrice médicale et qui répondra aux éventuelles questions que vous auriez sur le développement clinique de LIBTAYO et sur le besoin médical auquel il s'adresse. Est aussi connecté le professeur Nicolas Meyer, qui est onco-dermatologue.

Je cède la parole tout de suite à Marianne Massuel.

Madame Massuel. - Bonjour Monsieur le Président, Bonjour Mesdames, Messieurs. L'objectif de cette audition est de vous apporter un éclairage complémentaire sur le choix du développement clinique de LIBTAYO, sur le besoin médical non couvert, sur le bénéfice apporté par LIBTAYO et sa place dans la stratégie thérapeutique. Nous sollicitons pour LIBTAYO dans cette indication, un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. LIBTAYO est le premier médicament à disposer d'une AMM dans cette indication.

Concernant le développement clinique de LIBTAYO, ce développement repose sur une (*inaudible 2.50.27*). Cette méthodologie a semblé justifiée aussi bien aux spécialistes qu'aux instances réglementaires. En effet, LIBTAYO est destiné aux patients qui sont en échec d'un premier traitement, d'un traitement de référence de première ligne par inhibiteurs de la voie Hedgehog. Dans cette situation clinique très avancée, aujourd'hui, il n'y a pas de solution thérapeutique. Nous sommes vraiment dans une impasse thérapeutique absolue. D'ailleurs, la commission a conclu qu'à ce stade, il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent.

Dans le cadre de cette évaluation, nous avons souhaité faire une comparaison indirecte et malheureusement, nous avons dû y renoncer. En effet, dans la littérature, dans cette situation clinique spécifique, il y a très peu de cas publiés, et les données qui sont disponibles sont d'une qualité méthodologique très médiocre. De ce fait, une comparaison indirecte sur la base de ces données aurait abouti à une analyse présentant des biais méthodologiques majeurs et n'aurait pas été interprétable.

Je souhaiterais souligner la particularité de cette évaluation. Ce que je vous décris, cette situation aujourd'hui en seconde ligne est exactement celle que l'on avait en première ligne avant l'arrivée des traitements aujourd'hui de référence de première ligne pour les patients souffrant de cancers basocellulaires localement avancés et métastatiques, les inhibiteurs de la voie Hedgehog. Pour ces raisons, le développement de ces médicaments repose également

sur des études monobras. Ces développements ont conduit à des évaluations similaires à celles que nous sollicitons aujourd'hui pour un traitement destiné à des patients en échec des inhibiteurs de la voie Hedgehog.

Je vais céder la parole au Professeur Meyer, qui va vous partager son expérience de la maladie et de LIBTAYO sur ces patients.

Monsieur Meyer.- Je vous remercie. Je suis le professeur Nicolas Meyer. Je suis onco-dermatologue et j'exerce à l'Oncopôle de Toulouse, où je suis responsable de l'unité de cancérologie cutanée. A ce titre, j'ai à la fois des domaines de recherche translationnelle, très axés sur le remodelage inflammatoire du micro-environnement tumoral par les *checkpoints* inhibiteurs dans les cancers cutanés. J'ai également une activité que je pense conséquente, de recherche clinique. A ce titre, j'ai été investigateur, notamment coordinateur dans l'essai clinique RGN1620, qui évaluait le cémiplimab pour le carcinome basocellulaire. Vous avez également représenté ici l'ensemble de mes liens d'intérêt.

Le carcinome basocellulaire localement avancé, métastatique sont, d'une part, des maladies rares, mais également, je l'écris de cette manière dans cette diapositive, parce que ce sont deux maladies différentes, très vraisemblablement sur le plan médico-biologique, mais également sur le plan sociologique, avec une épidémiologie différente, même si les deux maladies restent deux maladies très rares dans la pratique de l'onco-dermatologie, y compris dans un centre de recours secondo-tertiaire comme le mien.

La grande particularité, je vais focaliser plutôt sur le carcinome basocellulaire localement avancé, parce que c'est celui-ci qui nous pose réellement le plus de problèmes. C'est une situation paradoxale qui est autant une situation de dégradation et d'altération de la qualité de vie, qu'une situation d'engagement du pronostic vital. Mais le paradoxe majeur est celui que la mortalité est extrêmement tardive pour ces patients qui souffrent de tumeurs localement avancées, avec des destructions loco-régionales qui peuvent être parfois extrêmement impressionnantes, avec des destructions d'organes sensoriels, un œil, la pyramide nasale, l'oreille, la mise à nu de la méninge. Ce sont souvent des tumeurs localisées tête et coup.

Mais en plus de cela, il y a une mortalité très tardive, 7,3 ans, qui me font dire que ces patients souffrent d'une condamnation à perpétuité dans une situation extrêmement difficile, puisque l'ensemble du paysage thérapeutique est vierge, et que l'on est confronté à une situation d'impasse thérapeutique absolue, comme l'a dit tout à l'heure le Docteur Massuel.

Le traitement des formes avancées ou métastatiques. La première chose que je voulais vous transmettre dans cette présentation, c'est le fait qu'on représente cela comme une situation de première ou deuxième ligne systémique. En fait, ce sont des patients qui souffrent d'une tumeur extrêmement résistante. L'histoire tumorale, ce sont des parcours thérapeutiques extrêmement complexes dans lesquels les patients subissent deux, trois, quatre, voire cinq interventions chirurgicales de la radiothérapie à visée de stérilisation du terrain ou de contrôle de la tumeur qui malgré tout continue à progresser. Ils se voient prescrire des inhibiteurs de la voie Hedgehog en première ligne, indépendamment vismodegib ou sonidegib. Ce sont deux molécules qui ont été testées dans des essais monobras de phase II, avec des effectifs

finalement assez comparables à ceux du cémipilimab. Ce sont des patients en échec de traitement sous inhibiteur de la voie Hedgehog pour près de la moitié d'entre eux, dont 30 % pour effet indésirable.

Parce qu'en plus d'être une tumeur qui est avilissante sur le plan physiologique, c'est une tumeur qui survient dans un terrain d'onco-gériatrie, et dans laquelle le profil d'inhibiteurs de la voie Hedgehog est très difficile à manipuler, avec des effets indésirables cachectisant, par exemple l'agueusie, la dysgueusie ou à risque fonctionnel comme les crampes musculaires.

La seconde ligne systémique, on l'a déjà dit deux fois, c'est un réel désert thérapeutique. Le résumé de la littérature est d'une simplicité désolante, puisqu'on a sept études de phase I ou II, deux qui sont uniquement des essais ouverts, pour un total de 74 patients dans cette étude, soit dix essais. Autant dire que les conclusions médicales pour la pratique courante sont impossibles. Le seul élément qui potentiellement pourrait tirer l'œil dans ces résultats sont ceux du pembrolizumab, qui est également un anti-PD1, mais sur une très petite sous-cohorte de phase I sur laquelle il y avait une dizaine de patients.

Les recommandations européennes, à ce stade, ne recommandent aucun traitement, tout simplement parce qu'on n'a aucune documentation. On est réellement dans une impasse thérapeutique absolue qui est extrêmement complexe à vivre pour les patients puisqu'ils subissent une altération de la qualité de vie majeure. Ce sont des patients qui ont des nécessités de pansement au quotidien, avec des présences de temps infirmiers extrêmement longs. Certains pansements ont un accompagnement analgésique justifiant la prescription de morphiniques. Bref, ce sont vraiment des situations qui, pour la pratique clinique quotidienne, sont éprouvantes et pour les patients sont un véritable calvaire.

Le schéma de l'étude RGN1620, est un schéma que vous connaissez. Deux cohortes, une cohorte métastatique, 54 patients ; une cohorte localement avancée, 84 patients. Cela rejoint ce que je vous disais tout à l'heure sur le fait que ce sont deux maladies qui, potentiellement, sur le plan médico-biologique, sont différentes. Le critère principal est celui qui est exposé.

Cet essai avait ces deux cohortes, avec des populations d'intérêts qui sont assez représentatives de la maladie. Le critère principal est basé sur l'analyse du taux de réponse objectif. C'est un critère principal qui, dans cette situation, me semble avoir une vraie réalité clinique, et peut se traduire au quotidien par une amélioration de la qualité de vie des patients. Mais même au-delà de la qualité de vie, parce que la qualité de vie est un concept qui est large, mais la vie quotidienne du patient, c'est presque un peu plus. Ce taux de réponse, même sur une réponse partielle, est une réponse qui a une signification. Parce que quand vous avez un patient qui a une tumeur localement avancée, et qu'à l'aide d'une intervention thérapeutique, on peut réussir à alléger le protocole de pansement, faire cicatriser la tumeur, même s'il reste un résidu tumoral conséquent, on peut autoriser un allègement des protocoles de pansement, une réduction de la consommation de soins de support, des antalgiques, une resocialisation du patient. Parce que quand il y a un gros trou au milieu du visage, c'est difficile de sortir. Quand il n'y a plus qu'une bosse, c'est un peu plus facile. C'est un critère principal qui a une vraie traduction de pertinence clinique pour ces patients.

Les résultats qui sont somme toute finalement assez intéressants dans le contexte, puisqu'on, y compris des réponses complètes dans les carcinomes basocellulaires localement avancés. Un point qui, à mes yeux, est un point d'intérêt, c'est la possibilité de cette seconde analyse de suivi à 15 mois qui montre globalement un aspect relativement stable des résultats. On n'a pas le sentiment d'une perte d'efficacité majeure, et cela atteste de l'intérêt de ce traitement, notamment sur les localement avancés, puisque, je vous l'ai dit tout à l'heure, gagner du temps de confort quand on a une espérance de vie à sept ans et une tumeur localement avancée en impasse thérapeutique, c'est loin d'être dénié d'un intérêt clinique majeur.

Le profil de tolérance est un profil de tolérance sur lequel je vais prendre la liberté d'avancer assez rapidement, puisque c'est un profil de tolérance qui est connu, qui est parfaitement conforme à celui des anti-PD1, y compris dans les données de vie réelle. Il n'y a pas de signal de toxicité ou de nocivité spécifique ou particulièrement inquiétant avec cet anti-PD1 pour les carcinomes, basocellulaires avancés ou métastatiques.

J'arrive maintenant à ma conclusion, je voulais vraiment réinsister sur cette notion de besoins cliniques réellement importants et couverts. Le besoin clinique est plus qu'important parce que nous n'avons absolument aucune solution à proposer à ces malades. Même la prise en charge palliative est une prise en charge qui est presque inadaptée. Je vous le redis : médiane de survie des patients localement avancés, c'est sept ans.

Améliorer la situation, même de manière partielle, est à mes yeux quelque chose qui est réellement pertinent dans les résultats de cet essai. Cela va d'ailleurs dans le sens de ce que l'on a pu observer comme investigateur, avec des patients qui sont améliorés et une réponse thérapeutique qui est réellement importante dans ce contexte pour les patients que l'on prend en charge.

Je vais redonner la parole à Sanofi.

Madame Massuel. - Merci, Monsieur Meyer. Compte tenu de tous ces éléments, nous sollicitons chez les patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique, ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog, un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Nous vous remercions et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Kochat, Président. - Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? *A priori*, pas.

Serge Kouzan, membre de la CT. - Si j'en ai une. Bonjour. Je voulais savoir si les affirmations concernant le fait que la tumeur diminue de volume, que la fréquence des pansements ait diminué, etc., que l'on peut resocialiser certains patients. Je voulais savoir si toutes ces assertions ont eu une documentation dans le dossier du cémiplimab.

Monsieur Meyer. - Je ne sais pas si elles étaient dans le dossier du cémiplimab. Je vous fais part d'une expérience terrain puisqu'on a inclus des patients dans cet essai. Je peux vous donner l'exemple d'un patient qui avait un carcinome basocellulaire localement avancé, à trois chirurgies, une radiothérapie, une première ligne par inhibiteur Hedgehog, y compris en *re-challenge*, donc une première ligne et demie, même d'ailleurs. Il a été inclus dans cet essai et

il avait au moment de l'inclusion, une tumeur ulcérée envahissant le conduit auditif externe, avec un envahissement de la base du crâne qui le rendait évidemment inaccessible à la chirurgie et chez qui on a observé une réponse complète avec cicatrice complète de l'ulcération périauriculaire. C'est du fait de terrain.

Après, la grosse difficulté pour documenter ce type de situation, c'est que ce sont des situations qui sont soumises à une extrême variabilité de prise en charge, une extrême variabilité de situation, parce que cela dépend d'un certain nombre de critères. Je pense que c'est extrêmement difficile à intégrer, surtout avec des effectifs d'essais qui sont de l'ordre de 100 à 150 patients.

Pierre Cochat, Président. - Une question de Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Merci. C'est une question assez simple. Si vous pensez que la molécule a un potentiel, avez-vous débuté une phase II au sens habituel du terme ?

Monsieur Meyer. - Oui, vous avez raison, je suis comme tout le monde. Plus les données sur lesquelles j'appuie ma prescription sont robustes et plus je suis à l'aise. Une des grosses difficultés, et d'ailleurs, c'est une difficulté à laquelle se sont heurtés les développements de première ligne également est liée à la rareté de la maladie. C'est-à-dire qu'aujourd'hui, le carcinome basocellulaire en situation localement avancée, je ne parle pas du basocellulaire standard qui relève d'une prise en charge qui est même extra-hospitalière, je parle de ces maladies ou de ces sous-groupes de maladies qui sont des entités vraiment spécifiques et très à part, ce sont des situations rares.

Si l'on reprend l'exemple de l'essai RGN1620, il y avait une dizaine de centres en France, une vingtaine de patients inclus, avec un rythme d'inclusion de patients de l'ordre d'un patient par mois. Cela sous-entend qu'un essai de phase III, si l'on veut y mettre la puissance, me semble être soumis à une épreuve d'évaluation scientifique qui n'arrivera pas avant plusieurs années, voire n'arrivera jamais parce que l'on ne réussira pas à recruter les patients.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Si vous avez entre 0 % de réponses, puisque ce sont des patients en échec, versus 30 %, c'est à peu près la taille d'effet, sur un *range* pareil, il ne faut pas tant de patients pour faire une différence significative.

Monsieur Meyer. - Je ne sais pas répondre à cela, parce que je ne suis pas méthodologiste. Je n'ai pas l'expérience pour répondre à cela, mais je vous le redis, le rythme d'inclusion était de l'ordre d'un patient par mois sur une quinzaine de mois.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - C'est un essai multicentrique qu'il faudrait, international s'entend. Sanofi a l'habitude de faire ce type d'essais, y compris dans les maladies rares.

Monsieur Meyer. - Je ne peux pas répondre à la place de Sanofi. Ce que je voudrais vous dire, c'est l'expérience que l'on a eue des développements de phase I, puisque j'étais également investigateur dans les développements de phase I, autant du vismodegib que du sonidegib.

Ce qu'il s'est passé quand on a fait ces développements, c'est que l'on a inclus les patients dans un schéma multicentrique international, d'ailleurs, puisque les essais étaient des essais multicentriques internationaux. On inclut les patients ensuite, pendant un à deux ans, on a eu ce que j'appellerais un effet canicule de 2003. C'est-à-dire que l'on n'a plus vu de patients parce que l'on revient à l'historique de la maladie. Je pense qu'on peut l'interpréter de cette manière. On avait un réservoir de patients sur des formes localement avancées ou métastatiques et ce réservoir a été inclus au maximum de nos possibilités dans les essais, puisqu'à l'époque, on était tout aussi démunis. Ensuite, pendant un à deux ans, on n'a plus vu de patients.

Ceci, pour illustrer l'extrême rareté de la maladie, c'est qu'en fait, on a un réservoir de patients qui est basé, à mes yeux, essentiellement sur une prévalence de la maladie en regard à la très lente évolution de la situation qui fait qu'une fois qu'on les a inclus dans les essais, ces malades ne sont plus disponibles pour autre chose. Même parfois, on se les partage entre centres. C'est-à-dire qu'on les envoie d'un centre à l'autre, et qu'ouvrir dix centres en France couvre quasiment le besoin inhérent au volume de patients que l'on aura par an.

Madame Lansac. - Bonjour. Pour conforter ce que vient de vous dire le Professeur Meyer, c'est vrai que cette étude était déjà une étude internationale. Pour les délais de recrutement, nous étions à pas loin de 30 mois pour arriver à recruter une cohorte. Je souhaitais renforcer le message qu'avait fait passer le Professeur Meyer sur la difficulté de recruter dans ces maladies extrêmement rares.

Pierre Cochat, Président. - OK, très bien. Une question de Sylvie Chevert.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - C'était plutôt un commentaire. Je voulais vous féliciter, puisque vous aviez fait un calcul d'effectifs dans ces études en fait, et je voulais revenir là-dessus par rapport à la pertinence de l'effet. Vous aviez postulé des bénéfices beaucoup plus importants que ceux que vous avez pu observer. D'ailleurs, vous aviez postulé des taux de réponse supérieurs à un tiers, supérieurs à 33 %, alors que vous n'avez observé que des chiffres inférieurs.

Je voulais que vous commentiez ce que vous appeliez un effet, un taux de réponse. Pourquoi ?

D'ailleurs, ce n'était pas significatif par rapport à ces taux. Il y a tout de même eu une attente supérieure à ce qui a été observé. C'était ma remarque. Vous aviez postulé à un bénéfice supérieur à ce qui a été observé par rapport au taux historique.

Madame Lansac. - Effectivement, les hypothèses faites dans cette étude se sont basées sur une revue de la littérature, et des résultats observés avec la première ligne. Ce sont les hypothèses que nous avons prises, celles que vous avez mentionnées, près de 30 %. Peut-être avons-nous pêché par optimistes que nous sommes, comme le soulignait le Professeur Meyer, sur des patients en deuxième ligne, en échec. Mais c'est vrai que nos hypothèses se sont basées sur des résultats liés aux premières lignes.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - Cela a aussi contribué à notre réflexion.

Monsieur Meyer.- Je crois que vous avez raison. Après, quand j'écoute la réponse des laboratoires Sanofi, c'est vrai que j'imagine que de construire les essais comme celui-ci dans le néant scientifique que représente cette question sur le plan médical, c'est assez complexe. Le pari était peut-être un peu audacieux, d'ailleurs, il était forcément audacieux puisque l'objectif n'a pas été atteint.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Mais que je voulais dire aussi, c'est que les taux que vous avez observés avec votre traitement sont proches de ceux que vous postuliez pour les traitements disponibles. Cela a plutôt tendance à aller dans une interprétation sur un effet insatisfaisant par rapport à l'existant, puisque vous vous êtes rapproché de l'hypothèse nulle, d'absence d'effet. C'est ce que je voulais aussi dire.

Monsieur Meyer.- J'entends votre message, après mon niveau de compétences méthodologiques est peut-être insuffisant pour en saisir toutes les nuances. Ce que je voudrais dire, c'est qu'aujourd'hui, le résultat que j'observe, moi, en tant qu'expert clinicien, investigateur d'essais onco-dermatologue, c'est un résultat qui, à mes yeux, est un signal d'activité qu'il est difficile de considérer comme nul.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- On n'a pas dit que le SMR était insuffisant.

Monsieur Meyer.- Oui, mais je vous redis, j'interviens ici en béotien. Ce n'est pas la première fois que j'interviens à la HAS, mais j'interviens toujours à hauteur de ce que je connais, c'est-à-dire l'onco-dermatologie. Le résultat ce signal d'activité, ce que l'on a pu observer dans une situation dans laquelle on n'a aucune alternative et dans laquelle les alternatives ne donnent absolument rien d'équivalent, c'est une très mauvaise méthodologie, mais je n'ai aucun souvenir d'un patient qui est un bon répondant aux alternatives proposées dans la littérature, dans les cinq ou six essais qui sont publiés. Je dis cinq ou six parce qu'il y en a sept, et je ne parle pas du pembrolizumab qui est un équivalent du cémipimab. Mais dans ces cinq ou six essais, je n'ai jamais observé un patient à avoir une réponse satisfaisante. Je n'ai pas le souvenir d'un patient qui ait eu la possibilité de cicatrifier une tumeur, de réduire le volume de sa tumeur. C'est dans ma pratique un élément que je ne connais pas.

Quand je le vois apparaître dans l'essai clinique en tant qu'investigateur, je le vois certes avec un œil qui est biaisé, qui est peut-être celui de la foi et de l'espérance, mais malgré tout, j'ai le sentiment d'une activité que je n'avais pas rencontrée jusqu'à présent.

Pierre Cochat, Président.- Le temps imparti est écoulé. Désolé pour les questions résiduelles qui n'ont pas été posées, mais nous n'avons pas le temps d'aller plus loin. On vous remercie beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée. Merci beaucoup.

(Madame Mansac, Madame Massuel, Madame Schneider, Monsieur Meyer quittent la séance.)

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- En fait, c'est un essai entre 30 et 40 patients par bras. Si vous mettez 5 % de répondants dans un bras et 25 à 30 % de réponses dans l'autre. Vous avez l'effectif pour le faire.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Mais ils ont fait un calcul. Je n'arrive pas à comprendre comment ils ont pu choisir des hypothèses nulles aussi élevées, s'ils ont contredit cela en disant que d'habitude, il n'y a pas de réponse. Je ne comprends pas. Quand tu veux faire un essai et que tu penses que le taux de réponse, habituellement, est quasiment nul, tu mets sous l'hypothèse nulle 5 % Tu ne mets pas 15 et 20 %. 15 et 20, ils avaient postulé sous l'hypothèse nulle. Les alternatives, c'était de 34 et 35. L'hypothèse nulle n'est pas de 5 %, elle n'est pas de 0 %, elle n'est pas si éloignée de ce qu'ils ont observé.

La dernière fois, cela avait joué aussi dans notre jugement. C'est un essai monobras non comparatif. Ils font l'effort d'avoir postulé des hypothèses et d'avoir calculé des effectifs, etc. On sait bien que c'est une escroquerie, le calcul de l'effectif. Ils ont peut-être choisi une alternative très grande pour avoir peu de sujets à inclure. C'est toujours une espèce de compromis entre la faisabilité et... Il n'empêche qu'avec les effectifs qu'ils ont, leurs taux de réponse observés ne sont pas si éloignés que cela de ce qu'on observe de ce qu'ils postulaient comme étant dans la littérature ce qui est trouvé chez ces malades et avec les autres traitements.

Pierre Cochat, Président.- Il y avait d'autres prises de parole Clémence.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, c'était plus une question pour eux. C'était : pourquoi n'y avait-il pas de données de qualité de vie ? Je voulais savoir s'ils avaient plus de données de qualité de vie à nous donner, vu que c'est une maladie lentement évolutive. En effet, il y a un taux de réponse objective d'un quart, avec une médiane de durée de réponse de 16 mois tout de même. On a l'impression que cela semble fonctionner comme il y a un signal pendant un certain temps. Mais c'est surtout qu'ils se sont beaucoup appuyés sur la qualité de vie, la diminution des soins et des plaies. Même si c'était modorato pas comparatif, je me pose la question des données de qualité de vie. L'impression que dans les éléments qu'on a, ils répondent souvent : on n'a pas vraiment donné de qualité de vie, car pas comparatif. Je voulais savoir s'ils avaient entre le début de traitement et le milieu de traitement, si les patients avaient un vrai bénéfice parce que cela pourrait justifier leur ASMR IV, qui dit vraie amélioration de la qualité de vie. C'était plus ce que je voulais leur demander. Peu importe, c'était pour essayer de réfléchir.

Pierre Cochat, Président.- OS. Elisabeth.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je voulais juste savoir combien de nouveaux patients cela représentait par an. Combien de nouveaux cas à traiter par an, en France ? Ce n'est pas grave.

Un chef de projet pour la HAS.- On l'a chiffré, c'est dans l'avis. Je crois que c'est entre 100 et 200 patients par an quand on est dans l'échec. Parce que ce n'est pas tous les basocellulaires localement avancés, mais ce sont ceux qui échouent à la première ligne avec la voie sonidegib Hedgehog, ou ils sont intolérants à ces traitements. On les a chiffrés entre 100 et 230 patients par an.

Elisabeth Aslangul, membre de la CT.- D'accord. Merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Julien.

Julien Peron, membre de la CT.- C'était également une question qui a rejoint de façon indirecte celle de Sylvie. J'étais un peu étonné qu'on n'ait pas plus de données, de connaissances sur l'effet de la chimiothérapie, notamment, c'était contre-intuitif avec les hypothèses qu'ils avaient faites. Mais ce que je comprends, c'est qu'ils ont arrangé les hypothèses pour se retrouver avec des corps d'une quarantaine de personnes, parce que c'est ce qui est démonstratif. Mais je comprends qu'effectivement, les 15 % ne correspondent à rien. Ils ne sont pas justifiés dans la littérature.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Généralement, le paramètre qui joue le plus, ce n'est pas le chiffre que tu mets sous l'hypothèse nulle, c'est la variation. S'ils pensaient vraiment qu'habituellement il n'y a pas d'effet, ils auraient pu mettre des valeurs beaucoup plus faibles. Je ne comprends pas. Je n'arrive pas à comprendre. Tout d'un coup, ils nous disent le contraire de ce qu'ils ont planifié.

Julien Peron, membre de la CT.- Je comprends, j'en étais à la même réflexion, mais à mon avis, très honnêtement, cela peut être lié au fait que de mettre 5 %, cela veut dire que l'essai deviendrait positif avec un taux de réponse très faible, par exemple 10 %...

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Oui, mais si tu es capable de justifier qu'habituellement il n'y a pas de réponse, et que ces malades ne répondent pas... C'est même pour cela que je suis, contrairement aux Marseillais, le discours qui consiste à dire qu'on ne peut pas faire d'essais randomisés parce qu'il nous faut beaucoup de malades est complètement faux. En a fait ici avec des infectiologues, où on a mis moins de cinq malades par bras. Justement, si tu es dans un vide thérapeutique et qu'il n'y a pas de traitement qui fonctionne, c'est très facile de montrer justement, comme tu l'as dit, que si tu ne pars de quasiment rien, c'est facile de montrer une différence.

Je trouve que leur justification est un peu vaseuse sur le fait de dire : on ne savait pas, c'est rare, on ne peut pas inclure beaucoup de malades. Il n'empêche que c'est eux qui ont postulé, et ils ont bien dit qu'ils avaient fait une étude de la littérature. Je ne connais pas cette maladie pour savoir où sortent les 15 et 20 %. Pour moi, c'est tout de même un malade sur cinq, ce n'est pas rien.

Julien Peron, membre de la CT.- Je suis d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais juste faire le commentaire en relisant le rapport de Bernard Guillot. Il n'était pas choqué qu'il y ait un SMR important compte tenu finalement de la vacuité thérapeutique. Cela me semblait non plus pas choquant et je me posais la question de savoir si passer de modéré à important n'était pas finalement une option non délirante. Sachant que le IV, comme il y a zéro comparaison, cela me semble être trop surévalué.

Pierre Cochat, Président. - Je ne suis pas complètement choqué par ta proposition. Majorer le SMR, pourquoi pas. L'ASMR, non, sûrement pas. Je ne pense pas. Hugues, je suis désolé, le temps passe. Je propose qu'on vote sur un maintien ou pas de l'avis précédent. Clairement, le bureau était pour un maintien. La discussion n'était pas mal. J'ai trouvé que l'expert a apporté des éléments intéressants. Les commentaires de Sylvie ont été très bien aussi. Peut-être qu'ils veulent changer d'avis. Je vous propose que l'on vote sur le maintien ou non de l'avis précédent, qui était modéré, V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien : 11 voix

Non-maintien : 9 voix

Pierre Cochat, Président. - C'est donc maintien. Très bien.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

modorat.....11

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