HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 30 août 2023**

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.

Seul l'avis d atoire

## 1. LIBTAYO - Examen – Réévaluation ASMR

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci à tous. Nous allons passer à LIBTAYO. Nous allons faire entrer Bernard Guillot.

*(Bernard Guillot rejoint la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bonjour, Bernard. Désolé de cette longue attente. Nous allons voir LIBTAYO, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'association Vaincre le mélanome, puis nous te passerons la parole et nous aurons l'expertise méthodologique de Sylvie Chevret.

**M. le Dr GUILLOT.-** C'est parfait.

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Il y a un déport pour ce dossier. Madame Mallat ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Concernant les liens du Professeur Guillot, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien, merci. Ariane, tu te déconnectes.

*(Ariane Mallat quitte la séance.)*

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Aujourd'hui, vous réévaluez pour la seconde fois la spécialité LIBTAYO 350 milligrammes, à base de cémiplimab, dans l'indication dans le sous-groupe de patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutanée métastatique ou localement avancé, qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative et qui sont non éligibles à une chimiothérapie (situation d'échec ou de contre-indication).

Il s'agit d'une indication restreinte par rapport à l'indication de l'AMM, qui concerne uniquement les patients candidats à la chirurgie curative et non candidats à la radiothérapie curative. La conditionnalité de l'AMM a été levée en juillet 2022 suite à la mise à disposition des résultats finaux des cohortes 1 à 3 et des résultats de l'analyse principale de la cohorte 6 de l'étude pivot 1540.

LIBTAYO a déjà été évalué par la commission en mars 2020 dans le cadre de sa demande d'inscription et s'était vu octroyer un SMR faible et une ASMR de niveau V dans l'indication de l'AMM. En novembre 2021, le laboratoire avait soumis une demande de réévaluation ayant abouti à un SMR important et une ASMR de niveau V dans l'indication restreinte. Aujourd'hui, le laboratoire revendique une ASMR de niveau IV dans l'indication restreinte.

La réévaluation de LIBTAYO en 2021 reposait sur une actualisation des données des cohortes 1 à 3 de l'étude pivot à 15,74 mois de suivi et suggérait une efficacité du cémiplimab, en termes de taux de réponse globale, de 36 %. Les données d'ATU avaient suggéré des résultats proches de ceux de l'étude pivot. Le laboratoire avait également déposé une comparaison indirecte. Néanmoins, compte tenu des réserves méthodologiques majeures, aucune conclusion n'avait pu être tirée de cette comparaison.

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

Ainsi, compte tenu des données de la phase 2 non comparative et des données d'ATU suggérant une efficacité du cémiplimab en termes de taux de réponse globale et compte tenu du besoin médical important pour des patients en impasse thérapeutique, mais en tenant compte des incertitudes sur la quantité d'effet propre du médicament qui étaient liées notamment à l'absence de données comparatives robustes, la commission avait octroyé un SMR important et une ASMR de niveau V dans l'indication restreinte.

Aujourd'hui, le laboratoire sollicite une ASMR de niveau IV sur la base des données finales des cohortes 1 à 3 et de l'analyse principale de la cohorte 6 de l'étude pivot. Les résultats de cette étude vont dans le sens des conclusions observées en 2021 et des résultats obtenus avec une durée de suivi comparable pour l'avis de 2020, pour la cohorte 6, et ne permettent toujours pas de lever les limites mentionnées en 2021, à savoir l'absence de comparaison directe. Le laboratoire a également déposé une nouvelle comparaison indirecte, qui s'appelle l'étude TOSCA, comparant les données d'ATU de cohorte et celles d'une cohorte historique française, que les experts vont vous présenter.

Je laisse maintenant la parole au Docteur Guillot et au Professeur Sylvie Chevret, qui ont expertisé le dossier.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Auparavant, nous allons écouter l'association. Je ne sais pas qui la présente. Nous avons un message de Fatiha, qui a des soucis de micro. Vas-y, Bernard.

**M. le Dr GUILLOT.-** Nous l'écouterons après. D'accord. Les carcinomes épidermoïdes cutanés sont une pathologie tumorale fréquente, puisqu'en France il y a 30 cas pour 100 000 habitants, en termes d'incidence. Ce sont surtout des sujets âgés. C'est plutôt autour de 75 ans. C'est en zones photoexposées, puisque c'est lié à la dose cumulative d'UV reçue au cours de sa vie. Le traitement des formes primitives, c'est éventuellement la radiothérapie, mais essentiellement la chirurgie, qui est le traitement curatif qui va guérir ces patients dans plus de 95 % des cas.

Il y a néanmoins des risques d'évolution localement avancée qui va être inaccessible à la chirurgie ou à la radiothérapie. C'est le cas notamment, puisque je vous ai dit que c'était des zones photoexposées, dans des localisations au niveau du visage, périoculaires, nasales, les oreilles, etc., qui rendent très compliqué un accès chirurgical, ou au prix d'une morbidité difficilement acceptable pour les patients. La radiothérapie n'est pas le traitement de choix. Bien sûr, cela peut être faisable, mais ce n'est pas le traitement de choix. C'est une maladie qui peut métastaser, d'abord au stade ganglionnaire, puis au stade viscéral. Au stade ganglionnaire, c'est encore curable par la chirurgie, mais c'est quand même de mauvais pronostic. Au stade viscéral, on n'a pas de traitement curatif.

Cela ne représente que 2 % à 4 % des carcinomes épidermoïdes cutanés donc vous voyez que ce n'est pas très fréquent, mais compte tenu de la masse de carcinomes épidermoïdes, cela représente tout de même un nombre de patients non négligeable à traiter.

Concernant la stratégie thérapeutique dans cette maladie, toutes les recommandations internationales, que ce soit l'Europe avec l'EORTC ou l'EADO ou l'Amérique du Nord avec le NCCN, préconisent l'utilisation des anti-PD1 en première ligne de traitement des carcinomes

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

localement avancés ou métastatiques qui ne sont pas éligibles à recevoir une chirurgie ou de la radiothérapie. Ces recommandations ont maintenant deux ou trois ans et sont complètement suivies par toutes les équipes de cancérologie partout, sauf l'exception française, puisque le produit n'est pas disponible.

Il y a des comparateurs cliniquement pertinents. Aucun n'a l'AMM dans l'indication. Néanmoins, ils existent. Ce sont les chimiothérapies à base de sels de platine, pour lesquelles je n'entre pas dans le détail des protocoles puisque cela n'a pas d'intérêt, et les thérapies ciblées anti-EGFR qui ont fait l'objet de quelques études mais qui sont souvent des études de cohorte, et en tout cas pas d'études contrôlées randomisées qui n'ont pas eu de demande d'AMM.

Le besoin médical est très mal couvert compte tenu des résultats avec les chimiothérapies qui sont très décevants et du fait surtout qu'elles sont très mal tolérées à l'âge des patients, puisque je vous ai dit que c'était 75 ans, et les thérapies ciblées n'ont pas d'AMM et n'ont pas démontré leur intérêt de manière formelle.

Le dossier présenté a deux facettes. Il y a d'une part l'actualisation de l'étude initiale de cohorte. Cette étude initiale de cohorte était une mauvaise étude et il est difficile de faire d'une mauvaise étude une bonne étude. L'objectif principal était le taux de réponse. On sait que la corrélation du taux de réponse avec la survie est loin d'être évidente. La survie globale et la survie sans progression n'étaient que des objectifs secondaires.

Il y a une étude observationnelle qui est intéressante. Sylvie vous en parlera tout à l'heure. Je trouve que c'est un assez bon exemple de ce qu'on peut faire comme étude de vie réelle, qui bien sûr n'aura pas la robustesse d'un essai contrôlé randomisé, mais qui me paraît relativement propre pour essayer d'obtenir des données intéressantes.

Cette étude observationnelle compare une cohorte de malades traités dans le cadre de l'ATU à une cohorte qui a été appariée par un score de propension, de patients qui sont traités dans les mêmes centres par chimiothérapie ou thérapie ciblée et sur une période de temps limitée avant la mise sur le marché des anti-PD1. Cette étude s'appelle TOSCA et ce qui est intéressant, c'est que son objectif principal est la survie globale.

Concernant la représentativité de la population étudiée, oui, dans l'inclusion des patients, que ce soit dans l'étude de cohorte initiale ou dans l'étude TOSCA, c'est représentatif de la population d'intérêt dans le cadre de l'AMM.

Il n'y a pas de comparateur dans l'étude pivot. C'était une phase 2 sans comparateur. Par contre, le comparateur dans l'étude TOSCA est intéressant parce que les patients avaient soit des sels de platine, soit des anti-EGFR. C'était un peu au choix de l'investigateur et les traitements qui ont été proposés sont tout à fait ceux qui sont utilisés globalement. On a donc une quantité non négligeable — je n'ai plus les chiffres en tête et je n'ai plus mon rapport sous les yeux parce que je suis en plein écran — de sels de platine et d'anti-EGFR.

Le critère de jugement principal pour l'étude de cohorte est l'ORR. Encore une fois, j'ai dit ce que j'en pensais. Par contre, le critère de jugement principal de TOSCA est très pertinent, puisqu'ils ont évalué la survie globale. Je ne vais pas entrer dans le détail des résultats. Nous

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

allons les donner très globalement, puisque je pense qu'ils parlent d'eux-mêmes notamment pour TOSCA. Pour ce qui est de l'étude pivot de cohorte, c'est le maintien du taux de réponse. Bon, ok, on n'est pas très surpris avec les anti-PD1.

Quand on n'a plus de réponse, effectivement, on les conserve un certain temps. On a une survie globale médiane qui est de 48,4 mois. C'est une donnée brute. 48,4 mois de survie sur un stade métastatique d'épidermoïde, pour moi, cela parle et c'est important, mais encore une fois c'est non comparatif, donc vous allez mettre cette donnée à la poubelle, j'imagine.

Par contre, dans l'étude TOSCA, avec encore une fois les limites que Sylvie soulignera dans cette étude rétrospective mais comparative et intéressante parce que la cohorte de comparaison a été choisie a priori, la survie globale est de 21,6 mois versus 9,8 mois et la PFS est de 13,73 mois versus 5,26 mois. C'est-à-dire qu'on a une augmentation de la survie multipliée par deux, ce qui n'est pas négligeable tout de même, et on n'a pas énormément de situations de cancérologie où l'on peut voir des survies qui sont multipliées par deux.

Bien entendu, encore une fois, il y a toutes les limites de cette étude qui est une étude rétrospective et qui compare deux cohortes les plus comparables possibles grâce au score de propension, mais qui n'est pas quelque chose de randomisé.

Néanmoins, vu qu'on double la survie, on a un peu de mal à penser que c'est uniquement l'effet du hasard si on a doublé la survie et assez clairement, ce produit apporte quelque chose aux patients atteints de carcinome épidermoïde. C'est en plus l'expérience qu'on en a sur le plan clinique quand on a à traiter ces patients. On a des résultats tellement spectaculaires qu'on comprend bien que les recommandations les aient mis en première intention.

Sur la tolérance, c'est un anti-PD1, il n'y a pas de nouveaux signaux. On connaît maintenant depuis de nombreuses années l'utilisation des anti-PD1. Les patients âgés supportent bien ces anti-PD1 et même peut-être mieux que les patients jeunes, donc là-dessus, on n'a pas de limitation particulière.

Concernant l'apport du médicament sur la morbimortalité, TOSCA est une étude certes observationnelle, mais construite selon un design que l'on pourrait considérer comme une alternative acceptable, beaucoup moins bien qu'un RCT, cela va de soi, mais je pense que la construction est intéressante. Comme je le disais tout à l'heure, il y a un différentiel de quantité d'effet observé entre les deux cohortes qui rend peu probable un simple effet du hasard, et le gain de survie globale est très significatif sur l'analyse statistique de cette étude.

Sur l'organisation des soins, il n'y a pas énormément de modifications, mais un anti-PD1, c'est beaucoup plus simple qu'une chimiothérapie à base de sels de platine. Cela peut se faire en hôpital de jour, cela peut se faire en HAD, cela peut même se faire à la maison avec un prestataire selon les habitudes locales. C'est beaucoup plus simple qu'une hospitalisation, qui parfois peut être prolongée pour les sels de platine chez les patients âgés.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié spécifiquement dans le dossier. Par contre, ce que l'on sait au niveau de la tolérance, c'est qu'elle est meilleure avec les anti-PD1 qu'avec la chimiothérapie, surtout à l'âge médian des malades traités pour cette pathologie.

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

Concernant la place du médicament, toutes les recommandations le placent en première ligne. Le laboratoire demande le remboursement chez les malades qui ne peuvent pas recevoir de chimiothérapie, donc il le demande en deuxième ligne, ce qui n'est pas très grave. Bien sûr, on peut faire des exceptions françaises, mais c'est vrai que quand toute la communauté scientifique met ce médicament en première ligne, il est quand même difficile qu'en France ce médicament ne soit pas accessible. Vous l'avez admis au remboursement avec un SMR important et une ASMR V, mais aujourd'hui, et vous savez pourquoi, il n'est pas accessible de manière uniforme sur le territoire et globalement, aucun centre n'arrive à l'avoir sur le territoire.

La population cible n'a pas changé par rapport aux précédentes évaluations. Elle est évaluée entre 800 et 1 000 malades. Cela me paraît être un chiffre tout à fait acceptable. En recommandation particulière, je pense qu'il faut rendre accessible ce médicament aux patients français atteints de carcinome épidermoïde. Ainsi, il y aura vraiment une égalité au niveau européen au moins dans le traitement de ces patients. On améliore la survie de manière non anecdotique, encore une fois avec une démonstration moins forte qu'un RCT, mais avec un tel différentiel qu'on ne voit pas comment cela pourrait être le hasard.

Ensuite, vraiment toutes les recommandations internationales préconisent ce traitement comme première ligne dans les carcinomes épidermoïdes métastatiques ou localement avancés non éligibles aux autres traitements. Voilà pour ma présentation.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci beaucoup. Sylvie ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Je vais aller vite. Je voulais revenir sur ce qui vient d'être dit sur l'effet du hasard. L'effet du hasard, pour moi, ce n'est pas le problème ici. L'effet du hasard, ce sont les fluctuations d'échantillonnage, c'est le fait que le risque d'erreur augmente parce qu'on répète plein d'analyses.

Là, le problème principal de ces comparaisons non directes, me semble-t-il, ce n'est justement pas l'effet du hasard. C'est tout ce qui est systématique. C'est ce qu'on appelle les biais, c'est-à-dire toutes les différences qui existent entre les deux groupes et qui ne seraient pas prises en compte dans la comparaison.

Ce n'est pas du hasard du tout, ce sont des choses que l'on explique notamment par le fait que les populations pourraient venir de centres différents, ce qui n'est pas le cas ici puisque cela a été parfaitement contrôlé par le schéma de l'étude. En effet, ils ont été prendre des malades dans les mêmes centres que ceux qui ont inclus les malades dans l'ATU de cohorte ou nominative.

Il y a un effet qui n'est pas pris en compte, et je ne sais pas si vous voulez en dire un mot, c'est l'effet période, par définition, puisque l'ATU a commencé en 2018 et les contrôles sont des données historiques qui, par nécessité, ont été traitées entre août 2013 et août 2018. C'est cinq ans avant. Sur les cinq ans, y a-t-il d'autres éléments de prise en charge de ces malades qui pourraient expliquer des différences ? Je n'en sais rien, mais en tout cas, ce n'est pas le hasard.

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

La deuxième source de biais importante, ce sont les facteurs que l'on appelle de confusion et que j'appelle aussi, puisque je trouve que c'est plus clair pour tout le monde, un biais d'indication. C'est-à-dire que c'est surtout valable quand tous les traitements sont disponibles à la même période. Pourquoi choisit-on tel traitement plutôt que tel autre ?

Là, on peut imaginer que le biais d'indication est pris à moitié en charge puisque de toute façon ce sont des périodes différentes et le traitement n'était pas disponible avant 2018, mais il peut quand même y avoir des facteurs pronostiques qui diffèrent entre les groupes. C'est-à-dire que comme les malades comparés n'ont pas été répartis entre les groupes de traitement par tirage au sort, ils peuvent ne pas différer simplement du seul fait du hasard, mais différer de manière systématique sur des critères par exemple de mesure de sévérité.

Les auteurs utilisent effectivement une méthode par score de propension qui cherche à modéliser la probabilité d'avoir reçu ce traitement par cémiplimab en fonction des caractéristiques des patients pour essayer d'équilibrer les groupes sur cette probabilité. Le score capture, d'une certaine façon, tous les facteurs pronostiques, si tant est justement qu'ils y soient tous.

Leur choix est édicté, disent-ils, de façon claire par des critères scientifiques mais bien sûr aussi pragmatiques, essentiellement liés je pense aux données recueillies aussi. Ils ont inclus six variables. Je crois que vous n'en avez pas parlé, mais j'ai eu l'impression que pour vous, cela capturait quand même l'ensemble des facteurs pronostiques de la maladie puisqu'il y a l'âge, le sexe, la forme de la maladie, les sites multiples et la prise d'immunosuppresseurs au diagnostic.

Après, une fois qu'on a le score, ils font deux analyses sans trop détailler pourquoi. Ils en font même plus que deux, puisqu'ils ont deux populations cibles, une qu'ils appellent « trial like » et l'autre qu'ils appellent « real life ». Sur la « trial like », une chose m'a un peu gênée et j'ai trouvé cela un peu dommage, même s'ils l'ont justifié par le fait qu'ils voulaient faire une étude purement française. Quitte à faire « trial like », pourquoi n'ont-ils pas cherché, dans une analyse de sensibilité, à inclure aussi les malades de l'essai ? C'est plus que du « trial like », c'est du trial.

Ils ont justifié cela par le fait qu'il pouvait y avoir des biais liés au fait que l'étude était faite à l'étranger, donc je pense qu'ils voulaient dire par là que les prises en charge en dehors du traitement pouvaient être différentes, mais on n'en a pas tellement parlé et cela soulève pour moi aussi un problème d'extrapolation et de validité externe des essais qui ne sont pas conduits en Europe ou en France, puisque là on nous le présente comme une limite à utiliser ces malades, ce que j'ai trouvé un peu étonnant. Cela voudrait dire aussi que les résultats des essais ne sont pas extrapolables à notre population. Je ne sais pas si vous avez un commentaire à faire là-dessus.

Ils font deux choses. Ils commencent par pondérer de façon inverse sur le PS. Ils ne le disent pas, mais en fait, ils mesurent l'effet moyen du traitement chez tout le monde, donc c'est l'ensemble des malades qui sont choisis, et ensuite, ils font un appariement sur le score.

Globalement, je suis d'accord avec l'expert, c'est bien rapporté, si ce n'est qu'il a l'air d'y avoir un équilibre des populations, même sur l'ECOG, qui n'a pas été pris en compte dans le score,

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

ce qui m'avait gênée, mais on leur a demandé la distribution de l'ECOG après appariement et elle est assez similaire, donc on a l'impression qu'effectivement, ils ont réussi à obtenir des groupes très comparables, que ce soit sur les traités dans la population « trial like » ou « real life », qui est plus élargie.

Vous dites que le HR est de 0,5 et que le risque de décès est divisé par deux, que sur la PFS c'est un peu moins, mais c'est pareil. Moi, quand je regarde les courbes, je suis un peu ennuyée parce que d'abord, le suivi n'est pas du tout le même et je vous rappelle que quand vous faites un modèle de Cox ou un test du log-rank, quand vous comparez des courbes de survie, toutes les données qui sont postérieures au dernier suivi d'une des courbes ne sont pas prises en compte.

En fait, toutes les comparaisons sont basées sur à peu près 3 ans de suivi et quand je regarde la PFS à 3 ans ou à 4 ans, les courbes sont exactement pareilles. Cela m'a quand même interpellée. Je me suis demandé si le bénéfice, même en survie, était constant au cours du temps. Là, nous n'avons aucune mesure de la proportionnalité des risques. Certes, le HR mesure un effet global moyen sur la période de suivi, mais pour moi la période de suivi est celle de la cohorte ATU, donc par nécessité, c'est forcément moins de 4 ans. Je m'interroge sur la durée de l'effet et sur le fait que le bénéfice retarde la progression mais ne la supprime pas, en définitive, puisque les courbes se rejoignent.

Je me demandais une dernière chose et je trouve dommage que ce ne soit pas plus détaillé dans le dossier, ou du moins je ne l'ai pas vu. Ce sont les causes de décès. Comme vous l'avez dit, ce sont des populations très âgées et on a peu au faire de grands progrès, je ne sais pas si les causes de décès autres que la pathologie en cause peuvent influer sur la mortalité de ces groupes. En fait, il y a des causes de décès compétitives qui compliquent un peu l'interprétation de tout ceci.

C'était un peu cela que je voulais revoir avec vous. Que pensez-vous du fait que ces courbes se rejoignent, par rapport à votre enthousiasme, Monsieur Guillot ?

**M. le Dr GUILLOT.-** Je pense que ton analyse est logique pour une méthodologiste et je pense que tu mets le doigt là où cela fait mal, de manière tout à fait justifiée. Je vais quand même reprendre quelques points. Concernant le biais d'indication, très clairement, entre 2013 et 2018-2019, il n'y a pas de changement qualitatif particulier. En 2013, on avait déjà les anti-EGFR. Encore une fois, il n'y a pas eu de saut qualitatif ou quantitatif particulier dans la prise en charge de ces patients entre 2013 et aujourd'hui, en dehors de l'apparition en 2018 des anti-PD1. Le biais d'indication par effet période n'y est pas, je pense.

Sur les critères pronostiques pris en compte, tu as souligné effectivement qu'on avait pris les principaux critères pronostiques des carcinomes épidermoïdes à ce stade-là. On ne tient pas compte des critères pronostiques de la tumeur primaire, bien sûr, puisqu'une fois qu'il est métastatique, cela n'a plus aucune importante, donc je pense que cela a été bien choisi.

Concernant l'ECOG, j'ai regardé. Nous en avons discuté avec le chef de projet. Tous les patients, que ce soit dans l'analyse ATU ou les patients de la cohorte historique, ont des ECOG 0 ou 1. Globalement, la quantité de 0 et de 1 est à peu près équivalente, est bien

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

appariée. Ils ne l'ont donc pas mis dans le score de propension, mais vu qu'ils sont tous dans le même niveau, je pense que cela n'a pas trop d'importance.

Sur les causes de décès, je suis d'accord avec toi. Cela peut intervenir, surtout qu'on a des patients âgés avec souvent des comorbidités. Je n'ai pas vu non plus une analyse précise de ces causes de décès, d'une survie spécifique au carcinome ou d'une survie globale sans tenir compte de la causalité du décès, donc sur cela, je ne sais pas.

Concernant les courbes, ce qui est intéressant dans l'immunothérapie, c'est qu'on a au début de traitement des courbes qui sont souvent assez proches de celles des traitements conventionnels, et par contre, on arrive à un plateau qui se maintient. En chimiothérapie, si tu traites quelqu'un qui a un carcinome épidermoïde avec des sels de platine, si tu arrives à six cures, c'est-à-dire six mois de traitement, c'est vraiment extraordinaire.

En général, au bout de trois ou quatre cures, on est obligé de s'arrêter, vas vite, on a des patients qui sont « off » de traitement alors qu'inversement, avec les anti-PD1, on continue le traitement au moins 2 ans, voire on le poursuit plus longtemps. Si à 2 ans on est en rémission complète, ce qui est quand même le cas d'un tiers des patients qui sont en rémission, si on est en rémission de bonne qualité, on peut arrêter le traitement et éventuellement le reprendre s'il y a une rechute.

Cela peut expliquer éventuellement la différence de délai. J'ai un peu de mal à visualiser sur les courbes ce que tu indiques comme différence de recul, même si je comprends ce que tu veux dire. Encore une fois, je crois que nous n'avons pas un essai contrôlé randomisé.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** En regardant de nouveau les courbes que j'ai mises dans mon rapport, ce qui m'a gênée et que je ne comprends pas très bien, c'est pourquoi il y a tant de censures précoces sur la PFS qui n'existent pas sur la survie. Là, je ne comprends pas.

**M. le Dr GUILLOT.-** Je ne suis pas compétent pour répondre à cette question.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Cela laisse penser qu'ils ont introduit des censures informatives. C'est-à-dire qu'ils ont interrompu [inaudible 2:51:36 – audio 1] problème sur l'interprétation que tu fais, que je trouve très optimiste sur le bénéfice de ce traitement.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ok. Nous allons embrayer sur Catherine Simonin, puis nous allons rediscuter de tout cela, je pense.

**Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.-** C'est une association non agréée qui est spécialisée dans les cancers de la peau, plus que le mélanome. Ils ont une extension de leurs missions. À un stade avancé, l'impact sur les patients est important, puisque c'est inopérable et métastatique. C'est invalidant, stigmatisant, et 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 en raison des effets décrits précédemment.

L'impact sur la vie sociale, c'est un isolement. La famille est impactée également. Ils s'excluent de la société, ainsi que les aidants qui les accompagnent.

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

Ensuite, quels sont les traitements actuels ? On en a parlé. Ils parlent du cisplatine, c'est intéressant, et des effets secondaires de ce traitement qui sont importants. Ils seraient évidemment favorables au remboursement de cet anti-PD1, cémiplimab. Il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique pour eux puisque pour les patients, le traitement courant est la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, et ils insistent sur les effets secondaires très délétères au niveau cardiaque, au niveau d'infections, au niveau rénal, des sels de platine qui sont rarement bien tolérés.

Ensuite, je ne reviens pas sur les arguments sur les traitements actuellement proposés, cela reprend les essais qui viennent d'être décrits. Quant au traitement étudié, le libellé de l'indication leur semble très restrictif pour les patients car compte tenu des résultats d'efficacité et de tolérance du cémiplimab, il devrait être proposé d'emblée aux patients sans avoir à leur faire subir les effets d'une chimiothérapie dont le rapport bénéfice/risque est plus que questionnable éthiquement lorsqu'on dispose d'une alternative comme cémiplimab.

Ensuite, ils reprennent les résultats des essais, je ne vais pas y revenir.

Pour eux, le cémiplimab ne présente que des avantages par rapport aux traitements actuels. D'après une étude rétrospective mentionnée dans le courrier du GCC qui a comparé le cémiplimab aux traitements historiques, ces avantages ont été confirmés.

En conclusion, ils sont favorables à ce traitement. J'en ai terminé. Merci beaucoup.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Julien Peron ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Merci. J'ai une question plutôt pour Bernard Guillot. Déjà, merci pour tous vos rapports dont je partage les conclusions. J'aurais une question courte concernant le bras contrôle de l'étude TOSCA, parce que je connais mal les attendus en termes de résultats thérapeutiques dans cette population. Est-ce que les 5 mois de médiane de survie sans progression, les taux de réponse et les 10 mois de médiane de survie globale correspondent à ce qui était attendu au vu des données de la littérature connues ?

**M. le Dr GUILLOT.-** Bonjour, Julien. Merci pour ta question. Oui, c'est à peu près ce qu'on voit. Encore une fois, notamment avec le platine, on ne peut pas continuer très longtemps. Tu connais mieux la molécule que moi encore, et tu sais qu'à cet âge-là, on a du mal. On fait donc trois ou quatre mois de traitement, et ensuite on arrête, et une fois qu'on arrête, bien sûr, la maladie progresse et les patients décèdent assez vite de leurs métastases.

En fait, la survie à 10 mois me paraît cohérente avec l'idée qu'on peut se faire d'une survie de patients métastatiques. Pour la PFS, c'est à peu près pareil. C'est à la louche, mais ce n'est pas choquant. Ce n'est pas sous-estimé ni surestimé, de mon point de vue.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Serge Kouzan ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Bonjour, Bernard. Je voulais savoir s'il y avait un effet différentiel du traitement selon le niveau de PD-L1.

**M. le Dr GUILLOT.-** Salut, Serge. À ma connaissance, cela n'a pas été testé. C'est vrai qu'en dermatologie, cela avait été testé pas mal dans le mélanome, avec des résultats plutôt

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

décevants, sans relation. Je pense que par analogie, on ne le fait pas dans les spinocellulaires. C'est un manque. En tout cas, nous n'avons pas cette donnée et cela n'a pas été testé, ni dans l'étude de cohorte du laboratoire, ni dans l'étude TOSCA, à moins qu'il y ait une étude ancillaire en cours, mais je n'en ai pas connaissance.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Catherine Simonin ?

**Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.-** Bonjour, Bernard. C'est une question pour toi. Au niveau clinique, ce traitement te serait-il utile ?

**M. le Dr GUILLOT.-** Sur le plan clinique, oui, ces traitements sont utiles. Encore une fois, on peut toujours faire des exceptions françaises et penser qu'on a raison contre le reste du monde, mais quand toutes les recommandations internationales — malgré le fait que ces recommandations soient quelquefois construites avec des liens d'intérêt, vous connaissez tout cela -, quand tout le monde dit « il faut utiliser ce produit en première ligne » et que tout le monde le fait parce que tout le monde a constaté que leurs patients étaient mieux quand ils avaient cela que quand ils avaient les traitements conventionnels, en termes de tolérance, en termes de durée de traitement, etc., cliniquement, pour moi, il y a un bénéfice qui est évident.

J'ai eu l'occasion de traiter des patients avant de partir à la retraite avec ces médicaments. C'est le jour et la nuit. Je sais bien que c'est le genre d'argument que la commission ne peut pas retenir et à juste titre, et que la commission n'est pas là pour entériner les recommandations faites ici ou ailleurs. Néanmoins, je trouve qu'il est compliqué d'avoir raison contre tout le monde. À mon avis, l'accessibilité de ce traitement est cruciale pour cette population, même si je comprends que par rapport à vos critères extrêmement stricts d'évaluation, on puisse être un peu déçu.

Le problème, c'est que quand un dossier part mal, et avec la première étude il était très mal parti, il est très difficile de corriger le tir et de redresser la trajectoire de la voiture. Je crois quand même qu'avec l'étude TOSCA, avec toutes ses limites vraiment bien identifiées et bien vues par Sylvie, on a la démonstration d'un intérêt de ce produit sur le plan clinique de l'efficacité et de la tolérance.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Albert Trinh-Duc ?

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Bonjour, Bernard. Malgré tout, dans TOSCA, la population du bras étudié avait bien eu au préalable des sels de platine ?

**M. le Dr GUILLOT.-** Les patients de l'ATU ?

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Les patients de l'ATU, j'imagine qu'ils étaient en deuxième ligne après les sels de platine ?

**M. le Dr GUILLOT.-** Oui, ou après anti-EGFR, tout à fait. Ils étaient en deuxième ligne, mais le laboratoire le demande en deuxième ligne, ce qui est compréhensible. Toutes les études ont été faites en deuxième ligne, donc le laboratoire le demande en deuxième ligne. Je comprends l'association de patients qui dit que ce n'est pas très éthique de faire d'abord une chimiothérapie ou un anti-EGFR avant de commencer cela, mais après, le laboratoire ne peut

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

vous donner que ce qu'il a et encore une fois, c'est de la deuxième ligne. C'est pour cela que je ne vois pas comment vous pourriez juger sur de la première ligne.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Tu comprends donc qu'il est difficile de dire « nous allons le mettre en première ligne » alors que rien ne nous dit que nous pouvons le mettre en première ligne uniquement parce que les recommandations internationales disent de le mettre en première ligne.

**M. le Dr GUILLOT.-** Pour moi, le point capital, c'est qu'il soit disponible pour les patients, en première ou en deuxième ligne. C'est le point crucial. C'est la disponibilité du produit quelle que soit la ligne. Après, chaque praticien sait ce qu'il a à faire.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'ai une dernière question à vous deux, Sylvie et Bernard. Nous allons devoir voter et attribuer beaucoup d'importance à la survie. Qu'en est-il vraiment de cet allongement de la survie ? Vous n'êtes quand même pas du tout du même avis. Bernard, tu le présentes comme quelque chose de concret et tangible. C'est une comparaison indirecte, nous sommes bien d'accord, mais Sylvie remet complètement en cause la méthodologie. Je repose la question qui sera cruciale pour nous après. Au niveau du Bureau, nous avions quand même considéré que la qualité de la comparaison indirecte était assez bonne et permettait de se prononcer sur une amélioration de la survie globale, ce qu'a conforté Bernard, mais toi, tu sembles assez en désaccord avec cela, Sylvie.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Globalement, vu le nombre de comparaisons indirectes qui nous sont adressées maintenant effectivement, elle est plutôt bien faite. Ce qui m'a gênée le plus, c'est la multiplicité de ce qui est présenté, avec deux populations, un essai real life sans qu'il y ait de choix très clair.

Ils ont quand même hiérarchisé les critères, etc. Oui, je suis assez d'accord, sur les facteurs de confusion, manifestement tout le monde est d'accord pour dire qu'ils n'ont pas mis l'ECOG mais que ce n'est pas grave, que de toute façon cela marche bien, et qu'effectivement cela capture les principaux facteurs pronostiques de ces malades. Ok, admettons, on a obtenu deux courbes comparables et on a un effet. Ce qui m'a gênée, c'est vraiment le fait que l'effet retarde quelque chose sans les guérir. Si je puis me permettre, c'est peut-être un terme un peu grand, mais c'est un effet suspensif, pour moi.

C'est plus cela que j'ai voulu mettre en avant dans mes conclusions. Je ne sais pas si cela a été perçu comme cela. C'était vraiment pour dire que ce qui me gêne, c'est de regarder les courbes, de ne pas comprendre pourquoi sur la PFS — ce que je n'ai pas noté à l'écrit — il y a clairement des censures précoces, qui sont pour moi inexplicables. Voilà.

Effectivement, il y a un bénéfice, mais il me semble qu'il s'épuise dans le temps et comme nous avons un suivi limité, puisqu'en médiane il est de l'ordre de 2 ans, voilà. Je ne fais que répéter ce que j'ai dit.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis désolé, Ilhem, nous avons beaucoup de retard. Merci beaucoup, Bernard, pour ta présentation et tes commentaires. Au revoir.

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

**M. le Dr GUILLOT.-** Merci. Bon courage pour la suite. Je me déconnecte. À la semaine prochaine.

*(Bernard Guillot quitte la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bon. Le vote va peut-être être un peu difficile. Comme je viens de le dire, le Bureau était quand même favorable à une amélioration de l'ASMR. On proposait d'accepter une ASMR IV sur la base d'une comparaison indirecte qui ne nous paraissait pas mal, avec un appariement qui était bien fait. Voilà.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Je pense que vous pouvez enlever l'absence de distribution selon le score, puisqu'ils nous l'ont envoyée. Nous l'avons eue, en fait. Vous pouvez enlever cela.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** L'ECOG ? D'accord.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** J'ajouterais plutôt « apport des éléments suggérant un bénéfice en survie globale et survie sans progression sur un suivi encore limité ».

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, mais bon, on est sur un cancer.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Oui, et ils ont 75 ans, c'est sûr. On est d'accord.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je pense que nous pouvons ne voter que l'ASMR.

**Mme KELLEY, pour la HAS.-** Dans le périmètre de la réévaluation qui est donc les patients inéligibles à une chimiothérapie (situation d'échec ou de contre-indication à la chimiothérapie).

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** On peut féliciter quand même le laboratoire, qui a remis en place une nouvelle étude comparative qui a nécessité un recueil de données. C'est vrai que c'est appréciable.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, c'est bien. Je vous propose de revoter uniquement l'ASMR, le SMR étant important.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 20 votants. Il y a 19 voix pour un niveau IV et 1 voix pour un niveau III.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est donc une ASMR IV.

**Mme DESBIOLLES, pour la HAS.-** Pierre, nous pouvons adopter sur table.

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