

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

cémiplimab

LIBTAYO 350 mg

solution pour à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022

- Carcinome basocellulaire
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement de LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge, en l'état actuel des données.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de première intention de ces formes avancées du carcinome basocellulaire (CBC) repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog, le Vismodegib ou le Sonidegib. En effet, la plupart des CBC exprime des mutations de cette voie les rendant accessibles à ce type de thérapie ciblée. Vismodegib et Sonidegib, médicaments par voie orale, permettent d'obtenir des taux de réponses objectives élevés. Pour le Vismodegib, les taux de réponses objectives sont de l'ordre de 43% dans les CBC localement avancés (CBCla) et de 30% dans le CBC métastatique (CBCm). Pour le Sonidegib les taux de réponses objectives sont de 56% dans les CBCla et de 8% dans les CBCm. Ces traitements par inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog sont associés fréquemment à des effets secondaires pouvant limiter leur utilisation, notamment chez les patients les plus âgés : perte de poids, anorexie et agueusie, vomissements, fatigue, ...

En cas d'échec de ces traitements ou d'intolérance rendant impossible leur poursuite, il n'existait jusqu'alors pas de traitement approprié. La chimiothérapie est très peu efficace sur ce type de tumeur et également mal tolérée dans la population la plus âgée.


Place du médicament :

LIBTAYO (cémplimab) est un traitement de deuxième intention indiqué chez les patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique, ayant progressé ou présentant une intolérance aux inhibiteurs de la voie des Hedgehog.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p>« Carcinome basocellulaire</p> <p>LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).</p> <p>Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules</p> <p>LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie ou un CBNPC métastatique.</p> <p>Carcinome épidermoïde cutané</p> <p>LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CECl) et qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. »</p>
SMR	MODERE
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données de l'étude de phase II non comparative fondées sur un taux de réponse globale de l'ordre de 24 à 28% selon la cohorte évaluée avec toutefois un test statistique non concluant par rapport aux valeurs historiques retenues dans le calcul d'effectifs, - l'absence de données comparatives notamment aux soins de support, <p>La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, LIBTAYO (cémipimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).</p>
ISP	LIBTAYO (cémipimab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LIBTAYO (cémipimab) est un traitement de deuxième intention indiqué chez les patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique, ayant progressé ou présentant une intolérance aux inhibiteurs de la voie des Hedgehog.
Population cible	Entre 100 et 230 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	8
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	8
7. Analyse des données disponibles	9
7.1 Efficacité	9
7.2 Qualité de vie	14
7.3 Tolérance	14
7.4 Résumé & discussion	15
7.5 Programme d'études	17
8. Place dans la stratégie thérapeutique	17
9. Conclusions de la Commission	18
9.1 Service Médical Rendu	18
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	18
9.3 Population cible	19
10. Autres Recommandations de la Commission	19
11. Informations administratives et réglementaires	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité LIBTAYO (cémipimab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH) ».

LIBTAYO (cémipimab) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication faisant l'objet de cette évaluation le 21 juin 2021 selon une procédure européenne centralisée.

Le cémipimab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type G4 (IgG4) se liant au récepteur de mort cellulaire programmée-1 (PD-1) et bloquant son interaction avec ses ligands PD-L1 et PD-L2, potentialisant ainsi l'activation des lymphocytes T et leur cytotoxicité sur les cellules tumorales.

LIBTAYO (cémipimab) en monothérapie dispose également d'une AMM dans le carcinome épidermoïde cutané (28 juin 2019) et dans la prise en charge en première ligne du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (21 juin 2021). Pour ces indications, la Commission de la transparence a octroyé dans ses avis, respectivement le 6 octobre 2021 et le 17 novembre 2021, un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

2. Indications

« Carcinome basocellulaire

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).

Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie ou un CBNPC métastatique.

Carcinome épidermoïde cutané

LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CECla) et qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. »

3. Posologie

Cf. RCP

« Le traitement doit être prescrit et surveillé par des médecins qualifiés et expérimentés dans le traitement des cancers.

Dose recommandée :

La dose recommandée est de 350 mg de cémiplimab, administrée toutes les 3 semaines (Q3S) par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable.

Adaptations de doses :

Aucune réduction de dose n'est recommandée. Il peut s'avérer nécessaire de reporter l'administration ou d'interrompre le traitement en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient.

Populations particulières :

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de LIBTAYO n'ont pas été établies chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients âgés. L'exposition au cémiplimab est similaire dans toutes les cohortes d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2) Les données sont limitées chez les patients âgés de ≥ 75 ans recevant le cémiplimab en monothérapie.

Insuffisants rénaux :

Aucune adaptation posologique de LIBTAYO n'est recommandée pour les patients insuffisants rénaux. Il existe peu de données concernant LIBTAYO chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère CLcr de 15 à 29 mL/min (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisants hépatiques :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. LIBTAYO n'a pas été étudié chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques (rubrique 5.2 du RCP).

Mode d'administration :

LIBTAYO est destiné à un usage intraveineux. Il est administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes en utilisant une tubulure pour voie intraveineuse intégrant un filtre stérile, apyrogène, à faible fixation protéique, en ligne ou additionnel (diamètre pore 0.2 à 5 microns)

Ne pas administrer d'autres médicaments dans la même tubulure.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. du RCP »

4. Besoin médical

Le carcinome basocellulaire (CBC) est le plus fréquent de tous les cancers. Son incidence est cependant mal connue car il ne fait pas l'objet d'une déclaration systématique dans les registres des tumeurs. Il atteint préférentiellement des patients adultes après 50 ans et touche un peu plus les hommes que les femmes. Le principal facteur de risque exogène est une exposition solaire forte et intermittente. Pour cette raison, il siège en grande majorité sur les zones photo exposées, notamment le visage. La prise en charge des CBC est bien codifiée par plusieurs recommandations françaises, européennes ou internationales. La plupart des formes étant limitée en taille sont guéries par la chirurgie dans plus de 97% des cas. Le risque le plus fréquent est la récurrence. Dans un certain nombre de cas rares et liés à une négligence du patient ou à une prise en charge inadaptée ou encore à quelques formes particulièrement agressives, le CBC peut devenir localement avancé (CBC localement avancé, dans environ 0,5 à 2% des cas), c'est à dire non éligible à un traitement chirurgical non délabrant (exentération oculaire, amputation de l'oreille ou du nez, défiguration majeure...) ou à une radiothérapie. Dans des cas encore plus rares (de 0,003 à 0,5%), il peut métastaser (CBCm), notamment aux ganglions, aux poumons ou encore aux os. Ces situations qui restent rares eu égard à la très grande fréquence des CBC sont la source de douleurs souvent intenses, d'hémorragies ou d'une défiguration plus ou moins marquée perturbant considérablement la vie sociale.

Le traitement de première intention de ces formes avancées repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog comme le Vismodegib ou le Sonidegib. En effet, la plupart des CBC exprime des mutations de cette voie les rendant accessible à ce type de thérapie ciblée. Vismodegib et Sonidegib, médicaments par voie orale, permettent d'obtenir des taux de réponses objectives élevés. Pour le Vismodegib, les taux de réponses objectives sont de l'ordre de 43% dans les CBCla et de 30% dans les CBCm. Pour le Sonidegib les taux de réponses objectives sont de 56% dans les CBCla et de 8% dans les CBCm.

Ces traitements par inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog sont associés fréquemment à des effets secondaires pouvant limiter leur utilisation, notamment chez les patients les plus âgés : perte de poids, anorexie et agueusie, vomissements, fatigue, ...

En cas d'échec de ces traitements ou d'intolérance rendant impossible leur poursuite, il n'existait jusqu'alors pas de traitement approprié. La chimiothérapie est très peu efficace sur ce type de tumeur et également mal tolérée dans la population la plus âgée. **Il y a donc un besoin non couvert pour les malades atteints de CBCla ou de CBCm.**

5. Comparateurs cliniquement pertinents

5.1 Médicaments

Chez les patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCla ou CBCm) ayant progressé ou ayant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH), il n'y a pas de traitement cliniquement pertinent. La chimiothérapie est très peu efficace sur ce type de tumeur et également mal tolérée dans la population la plus âgée.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent dans l'indication AMM évaluée.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

Aux Etats Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé LIBTAYO (cémiplimab) le 10 février 2021 uniquement pour les patients atteints d'un carcinome basocellulaire **localement avancé** préalablement traités avec un IHH ou pour lesquels un IHH n'est pas approprié.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Absence de demande	
Allemagne	Oui	Population AMM
Pays-Bas	En cours	
Belgique	Oui	Population AMM

7. Analyse des données disponibles

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude (étude 1620) de phase II non comparative, analysée ci-après.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude 1620

Référence	A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1, in patients with advanced basal cell carcinoma who experienced progression of disease on hedgehog pathway inhibitor therapy, or were intolerant of prior hedgehog pathway inhibitor therapy
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03132636.
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité et la tolérance du cémiplimab en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome basocellulaire métastatique (CBCm) ou d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla) qui ont connu une progression de la maladie lors d'un traitement par un inhibiteur de Hedgehog (IHH), ou qui n'ont pas toléré un traitement par IHH antérieur.
Type de l'étude	Etude de phase II, non comparative, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus) : <ul style="list-style-type: none">- inclusion du 1er patient : 25 juillet 2017 (CBCm) / 16 novembre 2017 (CBCla)- dernier patient inclus : 9 avril 2020 (CBCm) / 7 janvier 2019 (CBCla). Date de l'extraction des données pour l'analyse : <ul style="list-style-type: none">- principale de la cohorte CBCla : 17 février 2020,- de suivi de la cohorte CBCla : 20 mai 2021,- principale de la cohorte CBCm : 20 mai 2021. Date de l'analyse finale prévue : Q3 2023.
Principaux critères d'inclusion	Adultes ≥18 ans, présentant un diagnostic confirmé par histologie de CBC invasif. Patients avec un CBC ayant progressé sous IHH, ou intolérants aux IHH, ou sans amélioration après 9 mois de traitement par IHH. ≥1 lésion mesurable à l'inclusion (diamètre ≥10mm). Statut ECOG ≤1. Fonction hépatique : <ul style="list-style-type: none">- bilirubine totale ≤1,5x LSN (limite supérieure de la normale) (ou ≤3x LSN en cas de métastases hépatiques),- transaminases ≤3x LSN (ou ≤5x LSN en cas de métastases hépatiques),- phosphatase alcaline ≤2,5x LSN (ou ≤5x LSN en cas de métastases hépatiques ou osseuses). Fonction rénale : créatinine sérique ≤2x LSN ou clairance de la créatinine estimée >35 mL/min. Élévation de la créatine phosphokinase ≤ grade 2. Fonction de la moelle osseuse : <ul style="list-style-type: none">- hémoglobine ≥ 9,0 g/dL,

	<ul style="list-style-type: none"> - compte absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$, - numération plaquettaire $\geq 75 \times 10^9/L$. <p>Cohorte 2 (CBCla) uniquement : Non éligibles à un traitement par radiothérapie ou chirurgie.</p> <p>Ayant une espérance de vie >12 semaines.</p>
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<p>Maladie auto-immune en cours ou récente (au cours des 5 dernières années) nécessitant un traitement immunosuppresseur. A l'exception : vitiligo, asthme infantile résolu, diabète de type 1, hypothyroïdie résiduelle, ou psoriasis ne nécessitant pas de traitement systémique.</p> <p>Traitement antérieur avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1, - d'autres agents immunomodulateurs systémiques dans un délai de moins de 28 jours avant la première dose de cémiplimab, - l'idélalisib. <p>Présence de métastase(s) cérébrale(s) active(s).</p> <p>Doses de corticostéroïdes immunosuppresseurs (>10 mg de prednisone par jour ou équivalent) dans les 4 semaines précédant la première dose de cémiplimab.</p> <p>Infection active nécessitant un traitement, incluant infections par VIH/VHB/VHC.</p> <p>Antécédents de pneumonie au cours des 5 dernières années</p> <p>Tout traitement anticancéreux autre que la radiothérapie, dans les 30 jours précédant l'administration initiale de cémiplimab ou prévu pendant la période de l'étude.</p> <p>Antécédents de réactions allergiques documentées ou de réactions d'hyper-sensibilité aiguës attribuées à des traitements par anticorps.</p> <p>Malignité concomitante autre que le CBC et/ou antécédents de malignité autre que le CBC dans les 3 ans précédant la date de la première dose planifiée de cémiplimab (excepté pour les tumeurs ayant un risque négligeable de métastases).</p> <p>Antécédents de transplantation d'organes solides.</p> <p>Allaitement maternel, test de grossesse sérique positif, femmes en âge de procréer qui n'étaient pas disposées à pratiquer une contraception hautement efficace avant le début du premier traitement, pendant l'étude et pendant au moins 6 mois après la dernière dose.</p> <p>Vaccination par des vaccins vivants (y compris atténués) dans les 30 jours précédant le premier traitement de l'étude.</p>
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</p>	<p>NA</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<pre> graph LR C1["CBC métastatique Cohorte 1 N=54"] --> T["LIBTAYO 350 mg IV Q3S Jusqu'à 93 semaines Evaluation de la réponse tumorale : à Q9S pour les cycles de traitement 1 à 5, Q12S pour les cycles 6 à 9"] C2["CBC localement avancé Cohorte 2 N= 84"] --> T </pre>

Traitements étudiés	<p>Cohorte 1 : patients atteints d'un carcinome basocellulaire métastatique (CBCm).</p> <p>Cohorte 2 : patients atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé (CBCla).</p> <p>Les patients ont reçu 5 cycles de traitement de 9 semaines suivis de 4 cycles de traitement de 12 semaines pour un maximum de 93 semaines de traitement. Les patients des deux cohortes ont reçu 350 mg de cémiplimab en perfusion intraveineuse (IV) de 30 minutes toutes les 3 semaines (Q3S).</p>
Critère de jugement principal	<p>Le taux de réponse objective (ORR), évalué par une revue centralisée indépendante (ICR), était déterminé à partir de la proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale confirmée (BOR) une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR) au traitement sur au moins deux évaluations consécutives à des intervalles de temps d'au moins 4 semaines.</p> <p>La réponse globale est déterminée par les critères RECIST 1.1 pour les évaluations radiologiques, ou par les critères modifiés de l'OMS pour les évaluations photographiques, ou par le critère de réponse composite pour les patients évalués à la fois par radiologie et par photographie. L'ORR a été évaluée séparément pour les patients atteints de CBCm et de CBCla non résécable.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Le taux de réponse objective (ORR) calculé sur la base de l'examen clinique des investigateurs à l'aide des critères d'évaluation de la réponse tumorale RECIST 1.1.</p> <p>Durée de la réponse (DOR) : définie comme le temps entre la meilleure réponse globale confirmée (CR ou PR) du patient et la progression radiologiquement documentée de la maladie ou le décès du patient (selon la première occurrence), évaluée selon une revue centralisée indépendante et selon les investigateurs.</p> <p>Survie sans progression (PFS) : définie comme le temps entre l'initiation du traitement et la progression radiologiquement documentée de la maladie ou le décès du patient (selon la première occurrence). Les patients n'ayant pas progressé au cours de la période de suivi ont été censurés lors de la dernière évaluation. Évaluée selon une revue centralisée indépendante et selon les investigateurs.</p> <p>Survie globale (OS) : définie comme le temps entre l'initiation du traitement et le décès (toutes causes). Les patients qui ne sont pas décédés au cours de la période de suivi ont été censurés lors de la dernière évaluation.</p> <p>Pourcentage de patients avec réponse complète (CR) par ICR déterminé par la proportion de patients ayant un BOR de CR.</p> <p>Délai de réponse tumorale (TTR) : déterminé pour les patients dont la meilleure réponse était complète ou partielle. Le délai de réponse tumorale a été mesuré à partir du début du traitement jusqu'au moment de la mesure d'une réponse complète ou partielle (selon ce qui a été enregistré en premier).</p> <p>Le taux de réponse complète (CR rate) : déterminé par la proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale une réponse complète.</p> <p>Le taux de contrôle de la maladie (DCR) : déterminé par la proportion de patient dont la meilleure réponse globale était une réponse complète, partielle ou une maladie stable.</p>

	<p>Le taux de contrôle durable de la maladie (dDCR) : défini comme la proportion de patient présentant une réponse globale (CR, PR ou SD) sans progression pendant au moins 27 semaines.</p> <p>Tolérance.</p> <p>Pharmacocinétique.</p> <p>Immunogénicité : Anticorps anti-cémiplimab.</p> <p>Qualité de vie liée à la santé mesurée par l'EORTC QLQ-C30 et le Skindex-16.</p> <p>Variation pharmacodynamiques et biomarqueurs exploratoires : niveau d'expression de PD-L1 et poids des mutations tumorales.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Pour la cohorte 1, un minimum de 50 patients était requis pour fournir une puissance d'au moins 85 % si le véritable ORR est de 34 % pour rejeter une hypothèse nulle d'un ORR de 15 % à un niveau de signification bilatéral de 5 %.</p> <p>Pour la cohorte 2, un minimum de 80 patients sont requis pour fournir une puissance si le véritable ORR est de 35% d'au moins 85% pour rejeter une hypothèse nulle d'un ORR de 20% à un niveau de signification bilatéral de 5%.</p> <p>Ainsi, la taille totale des échantillons est de 54 patients pour la cohorte 1 (CBCm) et de 84 patients pour la cohorte 2 (CBCla), soit un total de 138 patients. Pour chaque cohorte, le nombre total de patients inclus est supérieur ou égal à 5% du minimum requis.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>L'analyse primaire de l'efficacité est basée sur l'approche de l'intervalle de confiance binomial exact des ORR. Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance binomial exact à 95% des ORR observés exclut 15% pour la cohorte 1 ou exclut 20% pour la cohorte 2, le traitement de l'étude est considéré comme efficace pour cette cohorte.</p> <p>Les critères de jugement secondaires de durée de réponse, de PFS et d'OS, sont analysés à partir des médianes et intervalles de confiance à 95% par la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Le TTR sera résumé de manière descriptive par cohorte et à des périodes spécifiques d'intérêt (par exemple, <2 mois, 2 à 4 mois, 4 à 6 mois, >=6 mois).</p> <p>Le taux de RC, le DCR et le DDCR seront résumés par cohorte et les intervalles de confiance binomiaux exacts à 95 % correspondants seront dérivés en utilisant la méthode Clopper-Pearson.</p> <p>Population d'analyse :</p> <p>La population d'analyse totale correspondait à l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins 1 dose de traitement.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p>Première version du protocole : 10 novembre 2016</p> <p>Principaux changements suite à l'amendement 1 du 28 Novembre 2016</p> <p>Informations administratives</p> <p>Principaux changements suite à l'amendement 2 du 23 Mars 2017 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - révision du protocole à partir des recommandations de l'agence réglementaire et de la revue interne du programme par le sponsor ; - changement de la dose de cémiplimab administrée, de 250 mg Q3S à 350 mg Q3S pour permettre une meilleure cohérence avec la dose de 3 mg/kg Q2S utilisée dans l'étude FIH. Le choix de la dose est supporté par un modèle d'exposition ; - mise à jour de la période de traitement à 9 cycles ; - clarification des objectifs primaires. <p>Principaux changements suite à l'amendement 3 du 3 Juillet 2017 :</p>

- ajout du critère d'exclusion concernant le traitement antérieur par idelalisib ;
- ajout d'un évènement indésirable d'intérêt particulier : toxicité liée à l'immunité de n'importe quel grade chez un patient précédemment traité par un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K).

Principaux changements suite à l'amendement 4 du 29 Juillet 2019 :

- clarification des patients éligibles à un retraitement ;
- clarification des détails concernant la date de l'extraction des données pour l'analyse principale de la cohorte CBCIa et ajout d'une analyse intermédiaire pour la cohorte CBCm ;
- extension de la période de suivi post-traitement pour un total d'environ 1,5 an après arrêt du traitement ;
- mise à jour des critères d'exclusion ;
- changements administratifs.

Résultats :

→ Effectifs

Cette étude a comporté deux cohortes de malades adultes inéligibles à un traitement chirurgical ou par radiothérapie :

- la cohorte 1 est constituée de 54 patients ayant un CBCm
- la cohorte 2 est constituée de 84 patients ayant un CBCIa.

Les patients inclus avaient un âge médian de 68,0 ans (38-90) et étaient de sexe masculin dans 68,1% des cas. Ils avaient un score ECOG de 0 pour 63% d'entre eux et de 1 pour 37,0%. La totalité des malades avaient reçu du Vismodegib, du Sonidegib ou les deux successivement. Le traitement avait été arrêté pour progression de la maladie dans 73,2% des cas et pour intolérance dans 36,2%.

La durée médiane du suivi était de 14,8 mois (11,3 mois pour la cohorte CBCm et 17,1 mois pour la cohorte CBCIa).

→ Critères de jugement principal

Le taux de réponse global (ORR) évalué par un comité indépendant (critère de jugement principal) a été de 24,1% dans la cohorte CBC métastatique et de 28,6% dans la cohorte CBC localement avancé non statistiquement significativement différents des valeurs historiques retenues dans le calcul d'effectifs (respectivement fixées à 15% et 20%).

	CBCm N = 54	CBCIa N = 84
ORR	13 (24,1%) IC95% : 13,5-37,6	24 (28,6%) IC 95% : 19,2-39,5
CR	1 (1,9%)	5 (6%)
PR	12 (22,2%)	19 (22,6%)

Parmi les critères secondaires :

- le taux de réponse objective évalué par l'investigateur a été de 25,9% pour les CBCm et de 32,1% pour les CBCIa.
- la durée de réponse a été de 16,7 mois pour les CBCM et non atteinte pour les CBCIa.
- la survie sans progression a été de 8,3 mois pour les CBCm et de 19,3 mois pour les CBCIa
- la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucune des cohortes.

- le délai médian de réponse a été de 4,04 mois pour les CBCm et de 4,21 pour les CBCla.

7.2 Qualité de vie

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 7,4% (4/54) des patients de la cohorte CBCm et 16,7% ([14/84]) de la cohorte CBCla.

Un EI de grades ≥ 3 a été rapporté chez 42,6% (23/54) des patients de la cohorte CBCm, et 51,2% (43/84) des patients de la cohorte CBCla lors de l'analyse principale.

L'incidence des EI graves a été rapporté chez 29,6 % (16/54) des patients de la cohorte CBCm et 34,5 % (29/84) des patients de la cohorte CBCla.

Les événements indésirables d'intérêt particulier définis comme tels au protocole par rapport au mécanisme d'action du cémplimab et au profil de tolérance connu des anti-PD1 étaient :

- une réaction liée à la perfusion de grade 2 ou plus ;
- une réaction allergique ou d'hypersensibilité de grade 2 ou plus ;
- un EI d'origine immunologique de grade 3 ou plus ;
- un EI d'origine immunologique quel que soit le grade chez un patient précédemment traité par un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K).

Événements indésirables d'intérêt particulier

Un événement indésirable d'intérêt particulier a été observé :

- chez 16,7% ([9/54]) des patients dans la cohorte CBCm.
- chez 11,9% ([10/84]) des patients de la cohorte CBCla lors de l'analyse principale et 13,1% ([11/84]) lors de l'analyse de suivi.

Pour les deux cohortes, les événements indésirables d'intérêt particulier les plus fréquents ont été un EI d'origine immunologique de grade 3 ou plus (9,3% ; 11,9% et 13,1% dans l'analyse principale de la cohorte CBCm et de la cohorte CBCla et dans l'analyse de suivi de la cohorte CBCla, respectivement).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) (version 2.0 datée du 20 mai 2021) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques importants, identifiés ou potentiels, et des informations manquantes avec des mesures additionnelles de réduction du risque telles qu'un guide patient et une carte d'alerte patient.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Événements indésirables d'origine immunologique – Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Absence d'efficacité due aux ADA (<i>Anti-Drug-Antibody</i>)

7.3.3 Données issues des PSUR

Au sein de l'Union Européenne, une recommandation du comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) a été publiée sur le site de l'EMA le 2 août 2021, concernant le signal de « cystite non infectieuse immuno-médiée » pour tous les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire incluant LIBTAYO. Le titulaire de l'AMM a soumis la modification de type IB correspondante le 8 septembre 2021 afin d'inclure la « cystite non infectieuse » dans les rubriques 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit ainsi que dans de la rubrique 4 de la notice patient.

Le PRAC a également recommandé que le risque de acidocétose diabétique lié au diabète de type I référencé dans le résumé des caractéristiques du produit (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP) soit aussi indiqué dans les rubriques 2 et 4 de la notice patient.

7.3.4 Données issues du RCP

Résumé du profil de sécurité :

« Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître avec le cémipimab. La plupart de ces effets, y compris les effets sévères, ont disparu suite à l'introduction d'un traitement médical adapté ou à l'arrêt du cémipimab (voir la rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

La sécurité du cémipimab a été évaluée chez 816 patients présentant des tumeurs solides avancées, qui ont reçu le cémipimab en monothérapie dans le cadre de 4 études cliniques. La durée médiane de l'exposition au cémipimab était de 30,8 semaines (de 2 jours à 144 semaines).

Des effets indésirables d'origine immunologique sont apparus chez 22,1 % de patients traités par le cémipimab lors des essais cliniques, y compris de grade 5 (0,4 %), de grade 4 (0,7 %), de grade 3 (5,4 %) et de grade 2 (11,8 %). Ces effets indésirables d'origine immunologique ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 4,0 % des patients. Les effets indésirables d'origine immunologique les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (7,5 %), l'hyperthyroïdie (3,3 %), la pneumopathie inflammatoire (3,2 %), l'hépatite (2,0 %), la colite (2,2 %) et les effets indésirables cutanés d'origine immunologique (1,6 %) (voir les rubriques « Description de certains effets indésirables » ci-dessous, « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » à la rubrique 4.4 et « Adaptations recommandées du traitement » à la rubrique 4.2 du RCP).

Les événements indésirables étaient graves chez 30,1 % des patients. Ils ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 8,1 % des patients.

Des effets indésirables cutanés graves (EICG), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés chez des patients recevant du cémipimab (voir rubrique 4.4 du RCP). »

7.4 Résumé & discussion

Le dossier s'appuie sur les données d'une étude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance du cémipimab (350 mg toutes les 3 semaines jusqu'à 93 semaines) dans 2 cohortes de patients atteints d'un carcinome basocellulaire (CB) au stade avancé et ayant eu une progression de la maladie lors d'un traitement par un inhibiteur de Hedgehog (IHH), ou une intolérance à ce traitement. La cohorte métastatique avait inclus 54 patients et la cohorte localement avancé 84 patients.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les patients inclus avaient un âge médian de 68,0 ans (38-90) et étaient de sexe masculin dans 68,1% des cas. Ils avaient un score ECOG de 0 pour 63% d'entre eux et de 1 pour 37,0%. La totalité des malades avaient reçu du Vismodegib, du Sonidegib ou les deux successivement. Le traitement avait été arrêté pour progression de la maladie dans 73,2% des cas et pour intolérance dans 36,2%.

Le taux de réponse global (ORR) évalué par un comité indépendant (critère de jugement principal a été de **24,1% dans la cohorte CB métastatique** et de **28,6% dans la cohorte CB localement avancé** non statistiquement significativement différents des valeurs historiques retenues dans le calcul d'effectifs (respectivement fixées à 15% et 20%).

Parmi les critères secondaires :

- le taux de réponse objective évalué par l'investigateur a été de 25,9% pour les CBCm et de 32,1% pour les CBCla.
- la durée de réponse a été de 16,7 mois pour les CBCM et non atteinte pour les CBCla.
- la survie sans progression a été de 8,3 mois pour les CBCm et de 19,3 mois pour les CBCla
- la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucune des cohortes.
- le délai médian de réponse a été de 4,04 mois pour les CBCm et de 4,21 pour les CBCla.

→ Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 7,4% (4/54) des patients de la cohorte CBCm et 16,7% ([14/84]) de la cohorte CBCla.

Un EI de grades ≥ 3 a été rapporté chez 42,6% (23/54) des patients de la cohorte CBCm, et 51,2% (43/84) des patients de la cohorte CBCla lors de l'analyse principale.

Pour les deux cohortes, les événements indésirables d'intérêt particulier connu des anti-PD1 les plus fréquents ont été un EI d'origine immunologique de grade 3 ou plus (9,3% ; 11,9% et 13,1% dans l'analyse principale de la cohorte CBCm et de la cohorte CBCla et dans l'analyse de suivi de la cohorte CBCla, respectivement).

→ Discussion

Au total les données du cémiplimab dans cette extension d'indication sont issues de 2 cohortes d'une étude non comparative ayant suggéré un taux de réponse objective noté chez environ un patient sur 4 (principalement des réponses partielles) dans une situation clinique non couverte par des thérapeutiques (échec aux anti inhibiteur de Hedgehog).

La Commission souligne l'absence de donnée étayant l'intérêt éventuel de cette spécialité de conduire certains patients répondeurs vers une chirurgie curative.

La tolérance est marquée par la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez un patient sur deux.

Faute de comparaison aux alternatives qui peuvent être des soins de support et considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude fournie, l'impact sur la morbidité est difficile à quantifier. L'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, LIBTAYO (cémiplimab) n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical non couvert identifié.

7.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé		
ClinicalTrials.gov NCT03409614	Etude de phase 3 randomisée en deux parties évaluant l'association cémiplimab et chimiothérapie en doublet à base de sels de platine en 1 ^{ère} ligne chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique	2 ^{ème} trimestre 2023
Cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique		
ClinicalTrials.gov NCT03257267	Etude de phase 3, randomisée, ouverte évaluant le cémiplimab versus une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes présentant un cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique	2 ^{ème} trimestre 2021
Carcinome épidermoïde cutané (CEC)		
ClinicalTrials.gov NCT04154943	Étude de phase 2 sur le cémiplimab néoadjuvant dans le traitement du carcinome épidermique cutané de stade II à IV (M0).	3 ^{ème} trimestre 2021
ClinicalTrials.gov NCT03969004	Etude randomisée, en double aveugle évaluant en adjuvant cémiplimab versus placebo après radiothérapie chez des patients présentant un cancer épidermoïde cutané à haut risque	4 ^{ème} trimestre 2025

*date prévue à laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première intention de ces formes avancées du carcinome basocellulaire repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog, le Vismodegib ou le Sonidegib. En effet, la plupart des CBC exprime des mutations de cette voie les rendant accessible à ce type de thérapie ciblée. Vismodegib et Sonidegib, médicaments par voie orale, permettent d'obtenir des taux de réponses objectives élevés. Pour le Vismodegib, les taux de réponses objectives sont de l'ordre de 43% dans les CBCla et de 30% dans les CBCm. Pour le Sonidegib les taux de réponses objectives sont de 56% dans les CBCla et de 8% dans les CBCm. Ces traitements par inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog sont associés fréquemment à des effets secondaires pouvant limiter leur utilisation, notamment chez les patients les plus âgés : perte de poids, anorexie et agueusie, vomissements, fatigue, alopecie...

En cas d'échec de ces traitements ou d'intolérance rendant impossible leur poursuite, il n'existait pas jusqu'alors de traitement approprié. La chimiothérapie est très peu efficace sur ce type de tumeur et également mal tolérée dans la population la plus âgée.

Place de LIBTAYO (cémiplimab) dans la stratégie thérapeutique :

LIBTAYO est un traitement de deuxième intention indiqué chez les patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique, ayant progressé ou présentant une intolérance aux inhibiteurs de la voie des Hedgehog.

9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

9.1 Service Médical Rendu

- Le carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité LIBTAYO (cémipimab) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse d'un niveau de preuve acceptable à ce stade de la maladie.
- Il s'agit d'un traitement de deuxième intention (patients ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- La gravité de la maladie,
- Sa faible prévalence et incidence,
- Du besoin médical non couvert,
- Des données préliminaires, non comparatives qui montrent un pourcentage de réponse globale de l'ordre de 24 à 28% selon la cohorte évaluée, non statistiquement significativement différents des valeurs historiques retenues dans le calcul d'effectifs (respectivement fixées à 15% et 20%) (critère de jugement principal),
- De l'absence d'étude comparative permettant de préciser la quantité d'effet,
- De l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,

LIBTAYO (cémipimab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt sur la santé publique chez les patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIBTAYO (cémipimab) est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication : « LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCIa ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH) ».

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- Les données de l'étude de phase II non comparative fondées sur un taux de réponse globale de l'ordre de 24 à 28% selon la cohorte évaluée avec toutefois un test statistique non concluant par rapport aux valeurs historiques retenues dans le calcul d'effectifs,
- L'absence de données comparatives notamment versus les soins de support,

La Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, LIBTAYO (cémiplimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCIa ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH).

9.3 Population cible

La population cible de LIBTAYO (cémiplimab) correspond aux patients atteints d'un carcinome basocellulaire (CBC) métastatique (CBCm) ou localement avancé (CBCIa), pour lesquels la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées, et ayant progressé ou ayant développé une intolérance aux inhibiteurs de la voie des Hedgehog.

L'incidence des CBC est très mal connue à ce jour. L'incidence annuelle standardisée peut être estimée par deux registres régionaux tenus dans le Doubs et le Haut-Rhin¹:

- Doubs : 107,32/100 000 hommes et 92,85/100 000 femmes sur la période 1998-2002
- Haut-Rhin : 75.4/100 000 hommes et 60.5/100 000 femmes sur la période 1994-1996.

À partir des données issues de ces deux registres français, l'évolution de l'incidence des CBC dans chacun de ces départements est estimée à +3,24 cas/100 000 par an chez les hommes et à +2,46 cas/100 000 par an chez les femmes dans le Doubs et à +0,48 cas/100 000 par an chez les hommes et -0,26 cas/100 000 par an chez les femmes dans le Haut-Rhin.

Avec l'hypothèse d'une évolution moyenne annuelle constante dans le temps, l'incidence des CBC en 2021 est estimée à 28 457 par an chez les hommes/ 18 803 par an chez les femmes (données du Doubs) et 54 994 par an chez les hommes/ 48 646 par an chez les femmes (données du Haut-Rhin), soit entre 47 260 (projection basse) et 103 640 (projection haute) nouveaux patients par an.

En supposant que l'incidence des CBCm et des CBCIa pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées est au maximum de l'ordre de 1%², la population éligible aux inhibiteurs de la voie des Hedgehog est alors estimée au maximum entre 473 et 1 036 nouveaux patients par an.

Parmi ces patients, la proportion de patients ayant progressé ou ayant développé une intolérance aux inhibiteurs de la voie des Hedgehog est estimée à 50%³, représentant 236 à 518 patients par an. Parmi ces patients, il est également estimé que 44% d'entre eux ne seront toujours pas éligibles à une chirurgie ou une radiothérapie³.

Ainsi, la population cible de LIBTAYO (cémiplimab) est estimée entre 100 et 230 patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

1 Halna JM, Crandam M, Buemi A. Etude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1988 à 1996 résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. *Nouv dermatol.* 2000;19(1):48-55.

2 Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. *Annales de Pathologie.* oct 2004;24(5):460-72.

3 Basset-Seguín N, Martín-Algarra S, Rabanel S, La Fontaine PR, Lewis M, Blackney M, et al. Using a modified Delphi panel to understand epidemiology and treatment patterns in Europe for advanced basal cell carcinoma patients in the post-hedgehog pathway inhibitor setting - Report. 2021.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21 février 2022. Date d'examen : 15 juin 2022. Date d'adoption : 29 juin 2022. Date d'audition du laboratoire : 14 septembre 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon (verre) de 7 ml (50mg/ml) (CIP : 34009 550 672 8 3)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 28 juin 2019 28/06/2019 (procédure centralisée) : en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CEClA) qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. 21/06/2021 (procédure centralisée) : extension d'indication : en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBClA ou CBCm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (IHH). 21/06/2021 (procédure centralisée) : extension d'indication en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, qui ont un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie ou un CBNPC métastatique. AMM conditionnelle le 28/06/2019 (procédure centralisée) dans l'indication : « En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECm ou CEClA) qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative ». La levée de conditionnalité de l'AMM a été soumise en janvier 2022 notamment sur la base du rapport de l'étude 1540 au cut-off d'octobre 2020. Plan de Gestion des Risques avec Mesures Additionnelles de Réduction des Risques (carte patient et guide patient)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
Code ATC	L01XC33

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

LIBTAYO 350 mg, 14 septembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr