



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 avril 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. PERJETA – Extension d’indication

M. LE PRÉSIDENT.- L’expert est Laurent Mignot.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Pour PERJETA, personne n’a à quitter la salle. Nous allons entendre Laurent Mignot qui n’a pas de lien de nature à le placer en situation de conflit d’intérêts.

(L’expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Laurent, de nous avoir rejoints. Nous passons à PERJETA et à l’exposé de [REDACTED], chef de projet.

[REDACTED] pour la HAS.- Nous voyons PERJETA, le pertuzumab qui est un anticorps monoclonal dirigé sur le récepteur HER2, dans extension d’indication dans le cancer du sein localisé en traitement adjuvant chez des patientes à haut risque de récurrence.

Pour rappel, le PERJETA a été vu deux fois par la Commission. La première fois en 2013, dans une indication en association à la chimiothérapie et au trastuzumab, HERCEPTIN, dans le cancer du sein métastatique HER2+. La Commission avait attribué un SMR important à ce médicament et une ASMR III, car il y avait une démonstration d’un gain en survie sans progression, dépassant les six mois.

En 2016, nous avons vu le dossier dans une extension d’indication, qui concernait le traitement néoadjuvant du sein, c’est-à-dire avant la chirurgie, avec des données préliminaires, une étude de preuve de concept avec un effet de 20 %. La Commission n’a pas accordé de SMR à ce médicament, donc c’était un SMR insuffisant pour le remboursement.

L’indication du jour concerne le cancer du sein localisé, opéré, avec haut risque de récurrence, qui, lui, est défini notamment par la taille initiale de la tumeur, le grade histologique (si c’est un grade III notamment et un grade élevé de I à III), le statut ganglionnaire (s’il y a une atteinte ganglionnaire cela conditionne la mise en place d’un traitement adjuvant) et l’âge de la patiente. Habituellement est admise la barre de 35 ans : chez les patients de moins de 35 ans, nous savons que ces tumeurs sont très agressives, et cela motive la discussion de la mise en place d’un traitement adjuvant.

Pour ce dossier, la firme a déposé les résultats de l’étude comparative randomisée qui a comparé l’ajout du pertuzumab au traitement habituel chez toutes les patientes opérées dans le cancer du sein localisé. Ces patientes, puisque nous avons dicté les facteurs de risque de récurrence, doivent bénéficier d’un traitement adjuvant par chimiothérapie et par thérapie ciblée HERCEPTIN. Ce traitement se donne en add-on au traitement standard, chimiothérapie et HERCEPTIN. La chimiothérapie, c’est habituellement quatre cycles à base de fluorouracile, cyclophosphamide et épirubicine, et on poursuit par une monothérapie par TAXOTERE. Nous

ajoutons, à partir du premier cycle de TAXOTERE, l'HERCEPTIN. Le traitement vient en ajout au traitement standard. Il est préconisé de le faire sur un an, comme pour l'HERCEPTIN, à l'issue d'un traitement adjuvant.

Le critère principal de cette étude était la survie sans récurrence, incluant les récurrences locales, locorégionales ou à distance du cancer mammaire. Elle exclut tous les autres cancers qui peuvent survenir. Nous avons trois critères hiérarchisés, dont la survie sans maladie invasive mais à laquelle nous ajoutons les autres cancers. Nous avons aussi la survie sans maladie et nous avons la survie globale. Ces trois critères étaient hiérarchisés.

Il était prévu dans le protocole de faire des analyses en sous-groupe. Neuf étaient prévues. La dixième, c'était le sexe, mais comme le cancer du sein est rare chez l'homme, ils n'ont pas fait cette analyse. Je signale que ces analyses sont de nature exploratoire. Il n'y a aucune maîtrise sur le risque alpha inhérent à ces analyses.

Pour le dossier, j'ai sollicité le Docteur Mignot ici présent et Patrick Boufour. Ils ont regardé ces données. Je passe la parole au Docteur Mignot.

M. Le D^r MIGNOT. - Merci et bonjour. Le pertuzumab, c'est un médicament anti-HER2. 12 % des cancers du sein ont une amplification de ce gène. On sait que cette amplification est un facteur péjoratif de pronostic. Depuis que nous avons les anticorps anti-HER2, nous avons vu le pronostic se transformer aussi bien en phase en métastatique qu'en traitement adjuvant.

Le pertuzumab a une logique biologique. L'HERCEPTIN est un anticorps anti-HER2. Pour que cet anticorps agisse bien, il faut une dimérisation entre HER2 et HER3. Le pertuzumab inhibe cette dimérisation, donc il diminue l'action de l'amplification et il a une action antitumorale certaine.

Il a été testé en métastatique de façon simple. TAXOTERE-HERCEPTIN était longtemps la base et avait montré un bénéfice en survie par rapport à TAXOTERE seul. TAXOTERE-HERCEPTIN-pertuzumab, quand vous avez donné l'AMM en 2013, c'était juste une survie sans progression (pas de bénéfice en survie). Quatre ans après, la survie a été publiée et est très significative en faveur du pertuzumab (par rapport à la discussion de l'autre jour). C'était logique.

Il y a eu l'histoire du néoadjuvant. En effet, nous savons que les tumeurs HER2 sont des tumeurs agressives. Maintenant, pour traiter tôt la maladie et aider la chirurgie, tout le monde débute par un traitement néoadjuvant pour les tumeurs HER2 et les tumeurs triple négatif. Tous les référentiels démarrent ainsi par un traitement néoadjuvant.

En néoadjuvant, vous avez dit non parce que le dossier était très léger : une phase II randomisée sur un taux de réponse. Il est vrai que maintenant, il y a des méta-analyses. Il faut savoir quelles études nous faisons. Est-ce qu'on fait ces études à 6000 malades où il faut attendre 2023 pour la survie ou avons-nous d'autres critères ? Le critère de la réponse histologique pour le néoadjuvant, on s'est dit que c'était peut-être une manière de savoir s'il y a un bénéfice en survie. Quand on est en réponse complète histologique avec un traitement anti-HER2, il y a un

bénéfice significatif en survie sans progression sur les méta-analyses. Le bénéfice en survie, c'est un autre débat.

Il était logique de démarrer l'étude. Le souci, c'est que nous partons en disant que les cancers N- HER2 ne sont pas de si bon pronostic. La survie sans progression à trois ans ou cinq ans, c'est 89 %. Nous allons essayer de démontrer qu'il y a un bénéfice supplémentaire de 4 %. En fait, dans l'essai, le groupe témoin, qui est juste chimiothérapie + HERCEPTIN, est beaucoup plus haut. La survie sans progression de l'ensemble est de 93 %. Ils pensaient avoir 89. Montrer des bénéfices significatifs quand on part de 93, c'est encore plus difficile que de 89.

Au milieu de l'essai, ils ont vu un problème. On avait des malades graves. On a arrêté les cancers sans ganglions et on a pris que des cancers avec ganglion pour aggraver l'affaire et avoir un groupe témoin revenant à nos critères statistiques de départ, mais c'était trop tard. On n'a jamais pu rattraper. En fait, dès le départ, il y avait un souci sur les facteurs pronostiques.

L'HERCEPTIN, cela s'est fait longtemps en intraveineuse. Maintenant c'est en sous-cutané. Le pertuzumab, c'est toujours en intraveineux. Il y a des essais en sous-cutané, mais ils ne sont pas encore... L'HERCEPTIN, on a démontré que c'était mieux un an que six mois ou trois mois. Pour le pertuzumab, nous sommes partis sur un an sans savoir.

L'essai : vous l'avez vu. Globalement, cet essai à 6000 malades si on prend les N+ et les N- de mauvais pronostics, il est significatif : un bénéfice de 0,8 % significatif, avec un odds ratio limite de chez limite. L'AMM a dit que c'était bon. Ils ont eu l'AMM sur la globalité de l'essai, 0,8 %. La FDA a donné l'accord pour reconnaître le médicament aux États-Unis.

Une fois l'AMM donné, le laboratoire a vu qu'il y aurait un problème. Il demande uniquement pour les malades N+, c'est-à-dire de mauvais pronostic. La survie sans récurrence est un peu meilleure, puisque le socle est plus bas. Nous avons un bénéfice de 1,8 % en survie sans récurrence, significatif. Nous attendons la survie en 2023. La plupart des statisticiens qu'on lit dans la littérature ont dit qu'elle ne serait pas significative en 2023. Nous partons de trop bas.

La tolérance de pertuzumab n'est pas si mauvaise. C'est un an en intraveineux alors que sinon les malades pourraient être chez eux avec HERCEPTIN en sous-cutané. C'est un élément très important de coût. La tolérance, c'est la diarrhée. 4 % de patients ont des diarrhées de grade III ou IV. Quand elle est trop importante, avec le pertuzumab c'est très spécifique, il n'y a pas de protocole de diminution de dose : c'est tout au rien. Si la diarrhée est un facteur limitant, on arrête le pertuzumab.

Le cœur : personne n'est mort du cœur en plus de pertuzumab. Il y a eu des insuffisances cardiaques. La moitié d'entre elles (nous le savons), comme l'HERCEPTIN, ont régressé. Il n'y a pas de catastrophe. Il y a un peu plus de toxicité cardiaque quand on rajoute le pertuzumab, mais c'est surtout une baisse de la fraction d'éjection. La moitié des patientes récupèrent.

Nous pouvons conclure que l'AMM a été donnée sur la globalité de l'étude avec critère N+ N- de mauvais risques. C'est cette indication qui a été acceptée par la FDA. Mais 0,8 %, cela paraît

vraiment limite. L'industriel revendique une prise en charge partielle de l'AMM limitée aux patientes N+. C'est le choix qu'a fait le NICE anglais. La discussion a duré six mois. Au début, c'était non. Et quand le laboratoire a dit qu'il allait payer la plus grande partie du pertuzumab, ils ont dit oui. Donc, oui, si le laboratoire paie.

Dans le sous-groupe des patientes N+, le bénéfice est significatif, mais 1,8 %. Cela peut paraître modeste. Nous regrettons qu'il n'y ait qu'une seule étude. On n'oublie pas qu'il y a un bénéfice en survie en métastatique. Est-ce que ce bénéfice se transformera en survie en 2023 ? Ce n'est pas gagné.

Le néoadjuvant n'est pas reconnu, mais il est souvent fait. Pour la plupart des experts, on démarre en néoadjuvant. Si la tumeur est grave, on peut ajouter le pertuzumab. Un moyen de savoir si le pertuzumab sert à quelque chose, c'est ce qui se passe sur le plan histologique : si nous sommes en rémission complète histologique après un traitement néoadjuvant avec du pertuzumab en plus de l'HERCEPTIN et de la chimiothérapie, c'est peut-être que le pertuzumab va servir à quelque chose. Nous ne savons pas. Il y a des gens qui disent que c'est un moyen de savoir qu'il faudra le continuer pendant un an. D'autres disent : « Cela suffit. On continue HERCEPTIN chimiothérapie. »

La tolérance, comme je l'ai dit (nous pourrions en reparler), n'est pas catastrophique. Il y a quand même le problème que nous n'avons toujours pas de pertuzumab en sous-cutané. Cela oblige les malades à revenir à l'hôpital pendant un an.

Il y a une nouvelle molécule anti-HER2 qui est apparue, l'emtansine, qui est une chimiothérapie couplée avec l'HERCEPTIN. Si vous faites l'emtansine seule, cette chimiothérapie est très toxique. Si elle est englobée avec HERCEPTIN, qui emmène la chimiothérapie dans la cellule, c'est très actif. C'est la référence de deuxième ligne en cas de cancer du sein métastatique. En adjuvant, cela a été randomisé chimiothérapie + HERCEPTIN versus TDM1. Les premiers essais montrent un bénéfice très important, beaucoup plus important que le pertuzumab. Nous allons voir, mais les résultats étaient préliminaires. Nous verrons arriver le TDM1 secondairement.

Comme je le disais, la plupart des référentiels ayant une tumeur HER2 amplifiée d'emblée avec une extension ganglionnaire, c'est-à-dire une femme jeune qui a des ganglions et une tumeur HER2, a une chimiothérapie, HERCEPTIN, et on ajoute pertuzumab, qui est payé par les centres. C'est dans la plupart des référentiels, mais le pertuzumab n'est pas remboursé.

Après chirurgie, les gens pensent qu'il y a une rémission complète, c'est une bonne indication pour continuer le pertuzumab pendant un an. S'il n'y a pas de rémission complète, ce serait l'alternative du TDM1 qui va peut-être arriver. Stricto sensu, le bénéfice est significatif en PFS. Il est modeste. Je vous laisse décider si le jeu en vaut la chandelle. Vous trouverez dans la littérature, la moitié des experts qui pensent que c'est un vrai bénéfice quand la tumeur est grave et la moitié des experts qui disent qu'il faut peut-être le traiter trois mois en néoadjuvant et l'arrêter si cela ne sert à rien. Et puis la moitié des experts (cela fait trois moitiés) pensent que ce n'est pas significatif. Par contre, c'est très coûteux et très contraignant pour les patientes. Il faut attendre les résultats. Nous ferons peut-être mieux avec le TDM1.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Laurent, pour cet exposé complet et prudent.

M. Le P^r DUFOUR.- Je rejoins ce qu'a dit Laurent, ce qui est assez fréquent. C'est une étude en adjuvant avec une chimiothérapie adjuvante, assez classique mais multiple dans ses modalités. Il y a différents protocoles, qui sont assez proches, mais nous n'avons pas d'équivalence entre les protocoles. Ensuite, il y a une stratification. L'essai est correctement bien monté avec un objectif important, permettant de mettre en évidence des différences faibles.

Dans le critère principal retenu, l'indice de survie sans maladie invasive, le bénéfice est significatif avec une valeur absolue de 0,82, donc ce n'est pas grand-chose. Je ne suis pas sûr que cliniquement ce soit très pertinent. Dans les critères secondaires, c'est pareil : nous sommes à moins de 1 %.

La seule chose qui pourrait être à discussion, c'est ce que tu as dit à propos des N+ où la différence semble un peu plus importante. Le problème des N+, c'est exploratoire. Nous ne savons pas ce qu'ils ont en plus du traitement. Est-ce qu'ils étaient RH+ ? A-t-il eu de l'hormonothérapie ? Quel type de chirurgie ont-ils eue ? Ont-ils eu de la radiothérapie ? Quel type de chimiothérapie ont-ils eu ? Nous ne savons pas. Était-ce des N+ faibles (c'est-à-dire entre un et trois ganglions ou plus de trois ganglions, puisque ça change le pronostic) ? Nous n'avons pas ces éléments.

Il y a un bénéfice dans ce sous-groupe qui est significatif cliniquement, 1,8 (et même 2,8 en valeur relative). Sur les effectifs que cela représente, ça peut être intéressant. Avant de se prononcer (puisque'il est très probable que dans la première partie comme dans la deuxième, il n'y aura pas de gain en survie globale), il serait intéressant qu'il y ait une étude centrée sur les N+. Il faut savoir clairement ce qui se passe en fonction des traitements associés.

Ensuite, en termes de toxicité, il y a toxicité un peu plus importante, même si elle n'est pas rédhibitoire, notamment sur le plan des diarrhées. Ce qui est intéressant, c'est que nous n'avons pas de toxicité cardiaque majorée. Cela aurait pu être craint, mais ce n'est pas le cas. C'est un élément important.

Je suis du même avis que toi. Globalement, il y a un bénéfice parce que les effectifs sont extrêmement importants, mais il n'est pas cliniquement pertinent (0,82 %). Sur le N+, il y a peut-être quelque chose qui se passe. Cela mériterait d'être exploré de façon plus méthodique, correcte et approfondie avant de se prononcer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sur les N+, est-ce qu'il y a des protocoles en cours ou est-ce qu'ils attendent que l'autre vienne les remplacer ?

M. Le D^r MIGNOT.- Il n'y a pas de protocole en cours.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'aurons jamais la réponse à la question que vous posez.

M. Le D^r MIGNOT.- Nous l'aurons peut-être sur des protocoles néoadjuvants sur le taux de réponse histologique complète de patientes cytologiquement N+ au départ qui sont ou non en rémission complète après quatre mois de chimiothérapie HERCEPTIN-pertuzumab. On ne fera plus ces énormes essais.

Le dossier est quand même meilleur que le dossier néoadjuvant où c'était une phase II randomisée. C'était très court. Pourtant, cela a emporté la conviction des référentiels. Cela a convaincu aussi la chirurgie. Pour toutes les patientes HER2, maintenant, dès que nous avons la biopsie, c'est traitement néoadjuvant. Pas tous avec pertuzumab puisqu'il faut le payer ! Dès que c'est grave, les gens veulent obtenir une réponse complète histologique. C'est le critère sur le bénéfice en survie sans progression et peut-être en survie.

Nous ne savons pas si c'est quatre mois de pertuzumab et s'il faut continuer. Cela n'apporte pas non plus la réponse. J'ai relu. Tous les experts sont dubitatifs, partagés. Dans le *New England*, quand c'est paru, Kathy Miller, grande spécialiste du cancer du sein, était sceptique.

M. LE PRÉSIDENT.- Concernant la tolérance, tu disais qu'il n'y avait pas de moins bonne tolérance concernant le pertuzumab. Même s'ils étaient régressifs, je pensais qu'il y avait une moins bonne tolérance notamment cardiaque, et les diarrhées bien sûr.

M. Le P^r DUFOUR.- Par rapport à la demande du laboratoire, puisqu'ils demandent un SMR important avec atteintes ganglionnaires N+. Mais dans l'ASMR, ce n'est plus tout à fait le même libellé. C'est ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de patientes atteintes de cancer du sein précoce HER2+, c'est-à-dire la totalité, et plus particulièrement... C'est quand même plus large sur l'ASMR IV que sur le SMR.

M. Le P^r GUILLOT.- J'ai une question sur la toxicité cardiaque. Nous avons une chimiothérapie qui est potentiellement cardiotoxique. Là, c'est un essai, donc les patientes sont bien sélectionnées. Nous avons pu cadrer avant de les mettre. Dans la vie quotidienne, ça va être plus compliqué. Est-ce qu'il n'y aura pas un risque d'amplification de la toxicité cardiaque du produit dans une situation adjuvante où la toxicité est un point majeur à regarder ? Les patientes ont la possibilité qu'il ne se passe rien derrière. La toxicité intrinsèque de ce produit sur le plan cardiaque n'est-elle pas problématique bien que les chiffres sur l'essai soient rassurants ?

M. Le D^r MIGNOT.- Il y a deux fois plus de baisse de la fraction d'éjection quand on rajoute le pertuzumab. La moitié régresse, mais à la fin, il reste un pourcentage de toxicité cardiaque. En plus, nous savons que c'est dans le temps. Ce n'est pas les trois ans ou quatre ans. La toxicité cardiaque, c'est 10 ans après. Ce n'est pas très important, mais ce n'est pas nul. Ils n'ont pas eu de décès cardiaque. Cela nécessite d'être plus longtemps surveillé, mais ce n'est pas catastrophique non plus.

Nous avons la grosse expérience du métastatique avec bénéfice ou il y a un bénéfice en survie. Il y a de longs traitements. On n'ose pas arrêter le traitement tant qu'il n'y a pas de rechute. Des patientes ont deux, trois ou quatre ans d'HERCEPTIN-pertuzumab, d'entretien. Il y a une toxicité cardiaque, mais avec une surveillance avec des échographies cardiaques tous les trois mois, et

dès qu'il y a la baisse de fraction d'éjection, on traite ou on arrête. Mais il y a des toxicités cardiaques. C'est indubitable.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut le prendre en considération compte tenu du faible bénéfice en termes de survie.

M. Le P^r THIERRY.- Les références sont européennes ou américaines ?

M. Le D^r MIGNOT.- Les référentiels américains, c'est pour tout. Les référentiels français sont en faveur du traitement néoadjuvant pour toutes les malades HER2, chimiothérapie + TRASTUZUMAB, et ils ajoutent du pertuzumab quand c'est grave, chez les tumeurs de haut grade ou les patientes avec atteinte ganglionnaire. Le traitement néoadjuvant est presque systématisé en France, mais pas toujours avec pertuzumab qu'il faut payer.

M. Le P^r THIERRY.- Sur la lourdeur des études qui permettraient d'avoir la survie globale. Il y a une étude 1^{er} avril dans le JAMA, qui montre qu'arriver à mesurer la survie globale rajouter la durée de l'étude clinique de 11 mois en moyenne, si nous partons de la réponse complète et un peu plus si nous partons de la PFS. L'argument de ces auteurs, qui critiquent la période de la FDA où tout a été autorisé sur des critères intermédiaires, est que dans les maladies métastatiques, si on rajoutait simplement 11 mois en moyenne, nous aurions la survie globale donc un niveau de preuve bien meilleur.

M. LE PRÉSIDENT.- On ne dit pas que nous ne l'aurons pas, mais cela va prendre du temps (2023).

M. Le D^r MIGNOT.- Globalement, les statisticiens sont tous très dubitatifs. Si nous ne prenons que les N+, les chances statistiques d'avoir ce bénéfice, vu le nombre de malades, sont faibles. Ils ne sont pas optimistes sur le fait que ce soit significatif.

M. le D^r VANIER.- J'avais une question outre tout le débat sur la taille de l'effet et la balance bénéfice/risque. Je suis un peu confus sur la concordance entre le libellé qui parle d'un risque élevé de récurrence, et ce terme est présenté comme multicritère, prenant en compte la taille, l'envahissement ganglionnaire ou pas, le grade histologique, etc. alors qu'ensuite l'ASMR est spécifiquement indiquée pour les patients avec atteinte ganglionnaire N+. L'ASMR est plus large. Sur l'essai, j'ai du mal à comprendre si les critères d'inclusion correspondent ou pas à cette définition de patients à haut risque de récurrence. Du coup, j'ai du mal à comprendre la concordance entre le libellé de l'AMM, le SMR, l'ASMR et les critères d'inclusion de l'étude. Du coup, je trouve que c'est difficile.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a deux aspects dans ta question.

[REDACTED], pour la HAS.- Sur les critères d'inclusion de l'étude, ils sont conformes au haut risque qui est reconnu en pratique : âge jeune, taille de la tumeur, atteinte ganglionnaire, stade histologique. Tout cela, c'est juste pour le protocole.

En revanche, pour la revendication de la firme, ce n'est qu'un sous-groupe parmi ceux-là. La firme demande les N+, que l'atteinte ganglionnaire. C'est un des sous-groupes.

M. le D^r VANIER.- Très bien.

M. Le D^r MIGNOT.- Quand nous ne connaissons pas bien, nous nous disons : 93 %, sur le bras standard, de survie, ce sont de mauvais malade ? Ce n'est pas bon ? Avant l'HERCEPTIN, nous étions à 75. Nous avons beaucoup progressé. Ce n'est pas 100 %. Mais le sous-groupe à haut risque, c'est-à-dire N+ et mauvais pronostic, a 93 % de survie sans récurrence. Ce n'est pas mal. Pour montrer un bénéfice supplémentaire, cela devient compliqué.

M. le D^r KOUZAN.- Sur le critère principal survie sans maladie invasive, est-ce un critère standard dans les cancers du sein ? Quelle est la ventilation sous cette épithète entre avoir trois cellules qui récidivent, une métastase, etc. ?

M. Le D^r MIGNOT.- Dans survie sans progression, il y a toujours une ambiguïté qui inclut les deuxièmes, les cancers controlatéraux ou les cancers non invasifs. Ce n'est pas la même rechute. Si, dans le suivi, vous faites un cancer de l'autre côté, c'est différent des métastases. Le fait de se limiter aux les maladies invasives, cela élimine les cancers controlatéraux et in situ. C'est plus proche du bénéfice de moindre métastase que vous cherchez. C'est plutôt un bon critère.

M. le D^r KOUZAN.- Comment cela se ventile sous cette épithète ? Il y a métastase ou pas ?

[REDACTED], pour la HAS.- Cela incluait local, locorégional et métastatique.

M. le D^r KOUZAN.- Quelles sont les proportions relatives de ces trois sous-groupes dans le end point ?

[REDACTED], pour la HAS.- Ils comptabilisaient tout, peu importe les résultats.

M. le D^r KOUZAN.- Était-ce surtout les métastases ?

M. Le D^r MIGNOT.- Oui, si vous enlevez les controlatéraux et les in situ, c'est surtout les métastases (ou les récurrences locales infiltrantes, mais c'est surtout les métastases). De ce côté, c'est crédible.

M. le D^r KOUZAN.- Cela agit plutôt sur les métastases ou plutôt sur les récurrences locales ?

[REDACTED], pour la HAS.- C'est dans le document préparatoire, page 15 sur 21 : les rechutes à distance étaient les événements les plus fréquemment retrouvés.

M. le D^r KOUZAN.- Nous n'avons pas le pourcentage ?

M. Le D^r MIGNOT.- 4,7 avec pertuzumab, 5,8 sans pertuzumab. Il y a le même pourcentage de 1,1 % de bénéfice de moindre métastase à trois ans.

M. le D^r BLONDON.- De façon générale, ne faut-il pas attendre d'un traitement adjuvant qu'il démontre un bénéfice en survie globale ?

M. Le D^r MIGNOT.- Stricto sensu, oui, mais comme c'est très long, souvent, quand il y a un bénéfice significatif en survie sans progression, nous pouvons conditionner l'affaire à l'attente. Cela a été souvent bénéfique. Cela a été bénéfique avec la chimiothérapie adjuvante, avec l'ajout du TAXOTERE adjuvant, avec l'ajout de l'HERCEPTIN adjuvant. Vu le bénéfice en survie sans métastase avec le pertuzumab ajouté, nous pouvons nous dire que ce bénéfice en survie sans progression adjuvant devrait se traduire par un bénéfice en survie, mais nous sommes mal partis sur le plan statistique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as dit que la moitié des experts pensait que c'était utile, l'autre moitié inutile et une autre moitié ne savaient pas.

M. Le D^r MIGNOT.- Non, pas utile, mais une moitié des experts pense que le résultat est décevant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans un monde idéal où cela serait disponible, est-ce que tu penses que cela changerait l'opinion des experts ? S'il n'y avait pas de problème d'argent, est-ce que tu penses que plus de gens l'utiliseraient ?

M. Le D^r MIGNOT.- Oui, ce serait fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sans arrière-pensée sur la toxicité, ils pensent qu'il y a quand même un petit bénéfice à tirer de cela ?

M. Le D^r MIGNOT.- Il y a aussi la logique que nous avons une thérapie ciblée, donc aller au bout de la cible biologique, c'est mieux. Cela a été démontré en métastatique. Si le médicament est remboursé, il sera utilisé, d'autant qu'en plus, il va arriver en sous-cutané. Les essais sont en cours. Dans un an et demi ou deux ans, il sera en sous-cutané, et ce sera plus confortable plutôt que de faire revenir les gens toutes les trois semaines pendant un an.

M. Le P^r DUFOUR.- La situation métastatique et adjuvante est différente. Les métastatiques sont incurables donc on n'a pas la même problématique. Mais je suis d'accord, sur l'adjuvant, nous cherchons à gagner en survie. Le problème de la toxicité cardiaque potentielle et surtout retardée, puisque nous commençons à explorer cette toxicité cardiaque 10, 20 ou 30 ans après, et nous conseillons des épreuves cardiaques extrêmement poussées pour des gens qui veulent reprendre une activité sportive un niveau plus que correct. Il y a un doute sur cette toxicité cardiaque avec les traitements classiques que nous avons.

Maintenant, nous avons rajouté des médicaments qui ont un gain. Personne ne discute le gain d'HERCEPTIN. Nous ajoutons un deuxième. Nous avons un gain qui est important. La discussion est sur l'amplitude du gain : ce serait 3 ou 4 % (mais c'est difficile en partant de 93 %), nous n'aurions pas de discussion. Nous sommes à moins de 1 %. Il y a des sous-groupes où c'est peut-être plus intéressant, mais ce qu'on peut se baser là-dessus ? C'est des études exploratoires. Il

manque plein de données (peut-être qu'ils recoupent avec d'autres pathologies). Ensuite, sur les survies, ce sera compliqué. Contrairement à d'autres pathologies, dans le sein, nous avons beaucoup de traitement derrière. Ce sera compliqué d'essayer de démontrer une survie.

M. Le D^r MIGNOT.- Il faut l'intégrer au fait qu'on fait du traitement néoadjuvant. Comment faire intervenir pertuzumab si on le donne en néoadjuvant ? Que se passe-t-il ? Rémission complète, il faut continuer un an ou on peut s'arrêter à quatre mois ? Beaucoup de questions sont posées. Bien que le dossier néoadjuvant était mauvais, toutes les patientes sont traitées quand même en néoadjuvant. Comment utiliser le produit ? Cela ne répond pas du tout.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une prescription large d'une durée indéterminée.

M. le D^r BLONDON.- Je ne partage pas tout à fait votre opinion sur la transposabilité du bénéfice des thérapies ciblées obtenues en métastatique quand on les donne en adjuvant. Dans mon domaine, les cancers digestifs, nous n'avons pas du tout obtenu en adjuvant, que ce soit dans le côlon ou dans l'estomac, les bénéfices des thérapies ciblées observées en métastatique.

M. Le D^r MIGNOT.- L'AVASTIN, il n'y avait pas de bénéfice en survie en métastatique. Il y avait une survie sans récurrence. En adjuvant, ce n'était pas significatif, mais...

M. Le P^r THIERRY.- J'ai entendu que ce serait long d'avoir la survie globale. Il faudrait vérifier avec les méthodologistes.

M. Le D^r MIGNOT.- 2023.

M. Le P^r THIERRY.- L'article du JAMA dit que cela ne rajoute que 11 mois si on va sur la survie globale. En 2015, un autre article dans le JAMA montrait que la solidité de l'association entre les critères intermédiaires et la survie globale n'était retrouvée que dans 25 % des cas. Nous avons besoin de survie globale. D'un point de vue patients, c'est assez important. C'est ce qui compte en dehors de la qualité de vie, avec la qualité de vie. Il faut faire attention, dans le secteur, à ne pas faire naître de faux espoir et de ne pas tomber dans les attentes exagérées.

M. le D^r ROSENBERG. Nous avons beaucoup parlé d'avis d'experts. Ici, nous sommes chargés de réfléchir en termes de niveau de preuve. Dans la grille de la HAS de niveau de preuve, ne figure pas l'avis d'expert. Dans la grille d'Oxford, qui est la Mecque de l'Evidence Base Medicine, l'avis d'expert est en position 5, c'est-à-dire la plus défavorable. Nous parlons beaucoup trop d'avis d'experts.

On nous parle significativité. Le p est significatif de peu. C'est uniquement lié au fait que beaucoup de patients ont été inclus dans l'étude. C'est le problème de l'analyse des big datas : on trouve toujours une différence statistiquement significative.

Maintenant, si nous réfléchissons autrement, de façon un peu plus pertinente, c'est-à-dire en regardant les données non pas de façon qualitative mais quantitative, on voit que la limite supérieure du hazard ratio est à 1. Il suffit de regarder les courbes de Kaplan-Meier pour voir

que le produit est sans grand intérêt. Si on regarde la différence absolue, elle est 0,84. Quand on calcule l'intervalle de confiance, ce n'est pas significatif du tout, puisque l'intervalle de confiance va de -2,23 à +0,54, c'est-à-dire pas de significativité.

Ce produit n'apporte rien. Sur la survie globale, ce n'est pas la peine d'attendre 2023 : nous voyons sur la courbe de Kaplan-Meier, sauf hécatombe dans le bras témoin, qu'il n'y aura pas d'effet sur la survie globale à l'évidence.

M. Le P^r DUFOUR.- Un complément par rapport à ce qui a été dit sur les thérapies ciblées. Dans le digestif, on n'est pas dans la même situation que dans le sein. Dans le sein, nous avons des biomarqueurs qui disent que le produit va marcher. Dans le digestif, on a des biomarqueurs qui disent que ça ne va pas marcher, mais ce n'est pas pour autant que cela marche dans l'autre sens. Nous ne sommes pas du tout dans la même situation en termes de prédictivité de la réponse. C'est peut-être pour cela que nous avons cette différence.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous arrêtons là la discussion. Laurent, je te remercie.

(L'expert quitte la séance.)

Nous pouvons poursuivre la discussion. Beaucoup de choses ont été dites. Nous n'avons pas besoin d'y passer beaucoup de temps. Nous sommes dans une situation originale avec un essai sur de grands effectifs, un gain extrêmement faible puisque nous partons de très haut. Les limites méthodologiques ont été exprimées par Michel, mais le bénéfice reste significatif... Michel me dit non... Avec des effets indésirables. Même si au plan cardiaque, on contrôle la situation, pour les diarrhées, c'est gênant dans la vie de tous les jours.

M. le D^r VANIER.- Pour revenir sur cette histoire de significativité, le p n'est pas un indicateur de pertinence clinique. C'est uniquement un indicateur de « est-ce que la différence que nous avons remarquée dans l'échantillon est a priori présente dans la population ? » Cela ne donne pas la quantité d'effet. Il faut faire attention et ne jamais interpréter un petit p comme cela.

M. le D^r KOUZAN.- Quand nous regardons le end point, que nous faisons le décompte et que nous mettons en rapport le nombre d'insuffisances cardiaques qui n'est pas nul, j'aurais bien aimé avoir un NNT pour le bénéfice et un NNH pour l'insuffisance cardiaque. Cela n'emporte pas du tout la conviction.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre remarque, nous avons vu les avantages et limites de ce type de résultats et de traitement. Nous pouvons passer au vote. Le laboratoire sollicite un SMR important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

Merci.

[REDACTED] pour la HAS.- Le laboratoire avait demandé s'il était possible d'adopter l'avis le jour même. Comme il y a une rédaction à faire dans ce contexte, il vaut mieux que nous prenions le temps et que la Commission revoie la copie avant de l'adopter.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que nous pensons aussi. Prudence ! Merci.

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