



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 27 mai 2020

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. NERLYNX – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer et je fais entrer M^{me} Chevret expert externe.

M^{me} KONE, pour la HAS.- [REDACTED] présente le dossier.

M^{me} le Dr DEGOS.- Bonjour Sylvie. Christian Thuillez s'est absenté. La Commission est par télétransmission, mais nous t'écoutons avec attention sur le dossier NERLYNX.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription de NERLYNX, nératinib, en ville et aux collectivités dans l'indication suivante : NERLYNX est indiqué dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

Par rapport à KADCYLA, que vous venez de voir qui remplace le trastuzumab, nous nous plaçons après la séquence de trastuzumab. Nous sommes en traitement adjuvant prolongé.

L'AMM de NERLYNX a été octroyée en août 2018 en procédure européenne centralisée. Le nératinib est un inhibiteur de tyrosine kinase irréversible, ciblant le récepteur HER2.

Pour cette demande, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la prise en charge et un ISP.

La demande repose sur les résultats d'une étude pivot de phase III, l'étude ExteNET, étude de supériorité en double aveugle randomisée qui comparait le nératinib au placebo en traitement adjuvant prolongé après le traitement adjuvant à base de trastuzumab, chez des patientes qui avaient un cancer du sein précoce HER2+.

Le critère de jugement principal de l'étude était le même que pour le dossier KADCYLA que vous venez de voir : la survie sans maladie invasive et la survie globale constituait un critère de jugement secondaire hiérarchisé.

À noter qu'il y a eu deux changements de promoteur au cours de l'étude et donc de nombreux amendements au protocole.

Par ailleurs, l'AMM a été octroyée uniquement dans une sous-population de l'étude, chez les patientes qui ont un cancer hormono-dépendant et dont le traitement adjuvant par trastuzumab était terminé moins d'un an auparavant.

Nous allons parler de trois populations : la population totale de l'étude, population ITT, qui compte 2840 patientes, dont les caractéristiques correspondaient aux critères initiaux de l'étude, est relativement large. Le cancer pouvait être hormonodépendant ou non. On avait 57 % des

patientes qui avaient un cancer hormonodépendant avec ou non une atteinte ganglionnaire. 76 % des patientes présentaient une atteinte ganglionnaire.

Le délai entre la fin du traitement par trastuzumab et l'entrée dans l'étude n'avait pas été défini, allant de 0 à 40,6 mois, avec un délai médian de 4,5 mois.

Suite à un amendement au cours de l'étude, les critères d'inclusion ont été restreints. La population ITT amendée correspondant aux nouveaux critères d'inclusion a été définie dans le protocole. C'était des patientes ayant un cancer avec atteinte ganglionnaire donc à plus haut risque de récurrence et dont le traitement par trastuzumab avait été terminé moins d'un an auparavant.

Cette sous-population représentait 66 % des patientes de l'étude (1873 patientes).

La troisième population, c'est la sous-population qui correspond à l'indication de l'AMM, définie a posteriori à la demande du CHMP. Les analyses dans cette population sont des analyses post-hoc. Elle est constituée des patientes ayant un cancer hormonodépendant et ayant terminé le traitement depuis moins d'un an. La sous-population de l'AMM représente environ la moitié des patientes de l'étude (47 % des patientes).

Seules les analyses réalisées dans la population ITT ont fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. Les analyses réalisées dans les deux sous-populations étaient exploratoires.

Pour les résultats d'efficacité, dans la population ITT, l'analyse réalisée deux ans après la randomisation, soit après un an de traitement par neratinib ou placebo puis un an de suivi, a permis de démontrer la supériorité du neratinib par rapport au placebo en termes de survie sans maladie invasive. Le taux estimé dans le groupe neratinib était de 94,2 % versus 91,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de 2,3 % avec un hazard ratio de 0,66 et un intervalle de confiance à 95 % allant de 0,49 à 0,90.

En revanche, la supériorité n'a pas été démontrée en termes de survie globale. Contrairement à KADCYLA, on a les données matures de survie globale après un suivi médian de huit ans. Lors de l'analyse finale, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. Le taux de survie globale dans le groupe neratinib a été estimé à 89,1 % versus 88,7 % dans le groupe placebo avec hazard ratio de 0,95 et intervalle de confiance de 0,75 à 1,21.

Une analyse exploratoire de la survie sans maladie invasive à cinq ans et non plus deux ans, qui n'a pu être réalisée que chez 75 % des patientes, a suggéré un maintien de l'efficacité du neratinib dans le temps. Sur la sous-population ITT amendée, donc des patientes à plus haut risque de récurrence, puisqu'avec atteinte ganglionnaire, les analyses exploratoires de la survie sans maladie invasive rapportent des résultats similaires à ceux décrits pour la population ITT. Le taux de survie sans maladie invasive à deux ans a été estimé à 93 % dans le groupe neratinib versus 90,1 % dans le groupe placebo, soit un delta de 3 %.

Pour la survie globale dans la sous-population ITT amendée, l'analyse exploratoire a estimé un taux de survie globale dans le groupe nératinib de 86,5 % versus 87,6 % dans le groupe placebo. Cela n'a pas suggéré de différence entre les deux groupes.

Enfin, dans la sous-population de l'AMM, les résultats des analyses exploratoires issues de la combinaison de deux sous-groupes ont rapporté un taux de survie sans maladie invasive à deux ans, à 95,3 % dans le groupe nératinib, versus 90,8 % dans le groupe placebo, soit un delta plus important que dans les deux populations précédentes, car on a un delta de 4,5 %.

En termes de survie globale, l'analyse exploratoire a estimé un taux de survie globale à neuf ans de 89,2 % dans le groupe nératinib versus 88,3 % dans le groupe placebo. Cela n'a pas suggéré de différence entre les deux groupes.

Pour la tolérance, la fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable était de 27,6 % dans le groupe nératinib versus 5,4 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade III ou IV ont été rapportés chez 50 % des patientes du groupe nératinib versus 13,1 % des patientes du groupe placebo. C'est la diarrhée qui a été rapportée chez quasi toutes les patientes des groupes nératinib : 95,4 % des patientes versus 35,4 % des patients du groupe placebo. C'était l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté.

Les diarrhées de grade III ont été rapportées chez 40 % des patientes du groupe nératinib versus 1,6 % des patientes du groupe placebo. Ces diarrhées ont conduit à l'arrêt du traitement chez 17 % des patientes du groupe nératinib. Un traitement anti-diarrhée prophylactique est recommandé dans le RCP du produit pendant un à deux mois à compter de l'instauration du traitement par nératinib. Une étude de phase II a été mise en place par le laboratoire pour évaluer la fréquence et la sévérité des diarrhées chez les patientes présentant un cancer du sein précoce HER2+ traitées par nératinib lorsqu'il est administré avec une prophylaxie systématique par lopéramide. Les résultats de cette étude de phase II montrent que, malgré un traitement préventif par lopéramide pendant les deux premiers mois de traitement par NERLYNX, nous avons encore 79,6 % des patientes qui ont eu des diarrhées, 30,7 % des diarrhées de grade III et 20,4 % qui ont arrêté le traitement par nératinib à cause des diarrhées.

Par ailleurs, des cas d'hépatotoxicité, 12,4 % versus 6,6 % dans le groupe placebo, ont été rapportés et constituent un risque important identifié de NERLYNX.

Dans cette étude de phase III, la qualité de vie a été explorée de façon exploratoire. Cela ne permet pas d'en tirer des conclusions robustes.

Pour ce dossier, nous avons reçu une contribution de patients de l'association patients en réseau. Et j'ai sollicité les expertises du professeur Sylvie Chevret, biostatisticienne à l'hôpital Saint-Louis, ici présente, de Patrick Dufour et de Julien Péron.

M^{me} le D^r DEGOS. - Étant donné la complexité de l'analyse méthodologique, ne faut-il pas commencer par Sylvie Chevret ?

M. le D^r PÉRON.- Nous sommes d'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sylvie, à toi !

M^{me} le P^r CHEVRET.- Cela a été bien résumé. Le problème principal de l'essai, c'est que la population cible (et donc l'analyse principale en ITT) a varié au cours du temps. Nous sommes revenus au cours du 13^e amendement à la population initiale en ITT suite aux changements du promoteur qui a décidé de revenir à ce qui avait été planifié au départ. L'essai n'a jamais considéré le sous-groupe d'intérêt dans l'AMM qui n'était pas préspecifié dans l'analyse. La randomisation n'était pas préstratifiée sur le délai de prise du trastuzumab.

D'une certaine façon, nous pouvons craindre des différences non contrôlées entre la constitution des groupes placebo et traitement actif sur ce sous-groupe puisqu'il n'a pas été anticipé par le schéma de l'étude.

Il y a interaction entre la positivité des récepteurs hormonaux et le délai de prise de ce médicament, en prenant un seuil d'un an, testé au cours d'étude. La sélection du seul sous-groupe trastuzumab inférieur à un an et récepteurs hormonaux positifs a été basée sur le résultat du test d'interaction montrant une interaction significative sur le critère de jugement principal et donc avec un effet plus majoré sur le seul sous-groupe.

Ce qui m'a gênée, c'est le biais potentiel avec une sélection a posteriori en post-hoc sur la seule vision de ce test d'interaction significatif alors qu'il y a énormément d'analyses en sous-groupe réalisées sans contrôler l'augmentation potentielle du risque alpha du fait tous les sous-groupes testés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela te choque si tu ne considère que les résultats en ITT ?

M^{me} le P^r CHEVRET.- Non, en ITT, c'est propre. Ce que je n'ai pas bien compris, c'est pourquoi l'AMM a ciblé le sous-groupe sur la base de cette seule étude.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quelquefois, c'est compliqué, l'AMM !

M^{me} le P^r CHEVRET.- En tout cas, en plus, le bénéfice me semble... C'est au clinicien de le dire, je ne connais pas suffisamment la pathologie, mais il y a une différence sur le critère principal de 3 à 4 % alors qu'en termes de survie, la différence est de l'ordre de 1 %.

M^{me} le D^r DEGOS.- La survie est importante.

M. le D^r PÉRON.- Si le dossier d'avant a été jugé compliqué, que dire de celui-ci qui était difficile à décortiquer ? Il y avait des modifications en cours d'étude. Autant les dernières modifications qui ont consisté à revenir au départ étaient compréhensibles, autant le neuvième amendement, qui a réduit la durée de suivi et limiter à deux ans dans une maladie à pronostic globalement favorable, c'est à mon sens incompréhensible.

Cela limite non seulement la validité globale des résultats, mais aussi la possibilité et la confiance que nous pouvons avoir sur l'analyse à long terme, ce qui me semble particulièrement intéressant dans tous les dossiers en situation adjuvante et particulièrement dans celui-ci où le principe est d'ajouter un autre traitement aux standards thérapeutiques. Nous voulons avoir des informations à long terme, à distance de l'arrêt du traitement expérimental.

Les critiques sont nombreuses et évidentes. La problématique dans laquelle je me suis posée d'après ce que j'ai compris, nous ne pouvons que nous prononcer dans l'indication de l'AMM. Nous sommes obligés de négliger la population ITT, pour nous intéresser à la population d'AMM sur laquelle nous devons nous prononcer, même si méthodologiquement, c'est peu valable. Je l'ai fait.

Je suis obligé de constater que l'essai est positif et que l'ampleur d'effet rapporté sur une durée aussi limitée de deux ans n'est pas si mal, vu le faible taux de récurrence attendu dans ce faible intervalle de temps. Il y a l'air d'avoir un vrai bénéfice en IDFS.

Dans la population ITT, celui-ci n'est pas conforté par le critère secondaire de survie sans récurrence à distance, mais par contre, dans la population d'AMM, en tout cas dans la population de RH+, il y a l'air d'y avoir un bénéfice en termes de survie sans récurrence à distance. La majorité des événements constituant le critère IDFS sont les récurrences à distance. Nous sommes rassurés sur le fait qu'il y a un effet positif du traitement.

Mon évaluation par rapport au dossier d'avant tout au niveau méthodologique et au niveau de l'ampleur d'effet est moins favorable, mais imagine la patiente qui aurait une vraie maladie à haut risque de récurrence et qui aurait coché les autres innovations que sont le pertuzumab, non disponible en France et le trastuzumab emtansine juste avant, parce qu'elle n'aurait pas fait de chimiothérapie néoadjuvante nécessaire pour avoir l'évaluation de la réponse complète histologique. Chez cette patiente, nous avons des raisons scientifiques de penser qu'il y a un intérêt à le donner et que le bénéfice rapporté, à mon sens, outrepasserait le risque rapporté qui est des diarrhées essentiellement, qui sont principalement de survenue précoce au cours du traitement et résolutive dans l'immense majorité des cas, donc a priori gérables. Il y a une pénibilité supplémentaire pour les patientes a priori, puisqu'il y a un an de traitement en plus. On sait que les traitements adjuvants, c'est long et c'est un vrai parcours du combattant pour les patientes.

Du coup, mon appréciation de cela, c'est, malgré les réserves méthodologiques, de quand même autoriser à approuver le médicament et peut-être de le restreindre chez les patients qui n'ont pas reçu le pertuzumab ou le trastuzumab emtansine, donc uniquement du trastuzumab comme traitement anti-HER2 au préalable. Je me demande si on ne devrait pas le restreindre, avec la limite que ça fait une sous-population d'une sous-population d'une sous-population, aux patientes les plus à risque de récurrence. Les critères que j'ai envie de dénoncer pour définir la population la plus à risque de récurrence correspondent aux critères d'inclusion finaux de l'étude, c'est-à-dire les patientes qui n'ont pas réponse complète histologique et qui ont une positivité des ganglions.

En gros, il est difficile d'être enthousiaste, notamment, du fait des problématiques méthodologiques, mais l'ampleur d'effet est pertinente, sans être ultra importante, mais elle est pertinente, notamment en termes d'effet relatif. Cela pousse à se dire que le traitement peut apporter un bénéfice, mais à une petite proportion de patientes qui ont un risque de récurrence important et qui n'ont pas bénéficié des autres.

J'ai fini.

M^{me} le D^r DEGOS.- Patrick, à toi !

M. le P^r DUFOUR.- J'ai revu le dossier. Cela faisait très longtemps que je n'avais pas vu un dossier aussi mal ficelé, c'est-à-dire avec un tube de DOLIPRANE pour tenir le choc.

Je suis d'accord avec les remarques faites sur le plan méthodologique. Ce n'est pas le dernier laboratoire qui est responsable. Il y a eu deux changements entre-temps, avec des changements de durées de suivi qui font que l'on ne comprend plus grand-chose. C'était deux ans, puis cinq ans, puis deux ans. Mais quand on repasse de deux à cinq, il faut demander l'autorisation aux patients pour leur donner, ce qui n'a pas toujours été possible.

On a de grosses difficultés à comprendre exactement ce qu'ils ont fait.

La deuxième problématique du dossier, les patientes ont un traitement adjuvant classique, sans pertuzumab, dans ce cas particulier, alors qu'il ne devait en avoir eu dans le dossier précédent. On ajoute dans le délai d'un an le neratinib. Le problème, c'est le délai d'un an, c'est de temps en temps deux mois, de temps en temps six mois, de temps en temps 10 mois, sans savoir pourquoi. Cela a peut-être une influence sur le résultat. Je n'en sais rien, mais ce n'est pas clair. Je ne comprends pas pourquoi il y a des délais pareils. S'il y a un délai de deux mois, nous pouvons comprendre : il faut le temps pour l'enregistrement, le screening. Mais un délai supérieur à six mois, c'est incroyable en termes de faisabilité.

Dans la population en CT sur le sous-groupe, il y a un gain de 4,1 %, qui n'est pas énorme, mais c'est un gain quand même. Dans les RH-, il n'y a pas de différence. Cela ne se traduit pas par un gain en survie globale. Il y a un résultat sur la survie sans récurrence, qui est ce qu'elle est. C'est juste cela.

Après, il y a un problème de toxicité. Nous sommes en situation adjuvante, chez des patientes pour lesquelles nous ne sommes pas sûrs qu'un traitement complémentaire va apporter quelque chose. J'ai l'habitude de dire que quand on gagne 4 % en adjuvant, cela veut dire que dans 96 % des cas cela ne sert à rien : soit évolution favorable sans traitement, soit rechute avec traitement.

Les diarrhées de grade III, en termes de qualité de vie, ce n'est pas rien. Dans la classification NCY, c'est plus de sept selles par jour par rapport à la situation de base. Mener une vie sociale n'est pas facile. Pour ne pas simplifier les choses, ils ont mis en place un traitement « prévention des diarrhées », ce qui paraît logique, mais avec quatre cohortes et des médicaments différents qui sont concomitants à l'essai thérapeutique. Nous avons du mal à comprendre les résultats en

termes de toxicité. Il y a un groupe lopéramide classique, un autre avec un intégrateur d'acide biliaire, un autre avec des corticoïdes d'action locale utilisés dans les MICI et un autre à qui on fait ce que l'on veut. C'est très difficile.

Les modalités de suivi changeantes au cours du temps sont rédhibitoires. On a un gain, mais il n'est pas considérable. La modalité du délai entre la fin du traitement classique et la mise en route du traitement est d'un an, avec des variabilités extrêmement importantes, m'incite à être très prudent sur l'interprétation.

Faut-il le réserver à un sous-groupe ? Nous sommes déjà dans un sous-groupe. Le sous-groupe d'un sous-groupe, c'est compliqué. Quand nous regardons, ce ne sont pas ceux qui ont le plus de ganglions qui en profitent.

Je suis très réservé du fait de la méthodologie et de la toxicité. J'étais partisan d'un SMR au mieux modéré et d'un ASMR V.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il reste une association de patients qui a donné son avis.

M^{me} SIMONIN.- Merci. Je vais vous présenter la contribution. C'est « patients en réseau ». C'est une association non agréée qui comporte 60 adhérents, deux bénévoles et une directrice.

Ils ont fait un questionnaire avec 21 questions et ont exploré 573 questionnaires pour savoir si les personnes porteuses d'un cancer récepteur HER2+ souhaitent avoir un nouveau traitement sur les risques de récurrence.

L'annonce d'un cancer (ils reviennent sur le fardeau de la maladie) est un bouleversement important et bien connu pour les femmes et les hommes touchés. Il ne faut pas oublier les hommes.

À l'issue des traitements initiaux, il y a un risque de rechute et donc une angoisse pour la personne touchée et également pour tous ces proches, sa famille. Cela comporte un impact sur toute la famille, surtout pour les jeunes aidants dont ils font état dans le rapport.

Le fait d'être HER2+ avant l'HERCEPTIN était une catastrophe. HERCEPTIN a révolutionné la prise en charge. Ils en font état. Néanmoins, 25 % des personnes traitées ont un risque de rechute avec décès imminent pour la plupart.

Quelles sont les attentes vis-à-vis de cette nouvelle thérapeutique ?

Sur les réponses, ils n'ont pas expérimenté le peu de personnes ayant eu accès au traitement, mais en cas de risque élevé de récurrence, des patients sont prêts à envisager une nouvelle thérapie ciblée pour limiter le risque. Je pense que c'est évident.

Maintenant, ils n'ont pas d'élément pour voir. Ils ont demandé si les patients étaient bien informés sur les risques de récurrence et les thérapies existantes. Pour 68 % des répondantes, les oncologues donnent de bonnes informations. Si les patients sont informés sur les traitements liés

à leur propre risque de récurrence, 67 % donnent un avis positif à cette question. Ce sont les trois questions mises en avant.

En conclusion, elles pensent que c'est une proposition thérapeutique intéressante. Maintenant, ce type de traitement adjuvant pourra être envisagé dans un esprit de décision partagée. Je pense que la qualité de vie est extrêmement importante. Je reviens sur les sept selles de plus qui interdiraient la vie sociale. Elles n'en parlent pas parce qu'elles ne le savent pas, mais c'est à discuter avec les patients pour savoir quelle sera la qualité de vie (c'est personnel) après.

J'en ai terminé.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un dossier compliqué. Il y a des problèmes méthodologiques sans fin détaillés par Sylvie. Il y a des effets dans un sous-groupe de sous-groupe de sous-groupe. Il y a 27 % d'effets indésirables sérieux, dont une diarrhée importante dans un nombre important de cas.

Par ailleurs, il y a eu un médicament qui n'est pas strictement un comparateur cliniquement pertinent, mais qui est situé au même stade que la maladie, le PERJETA, à qui nous avons donné un SMR insuffisant.

Enfin, les associations de patients ne connaissent pas le médicament, sont un peu dubitatives et essaient d'avoir une situation partagée sans connaître les effets secondaires.

Nous pouvons continuer par les questions.

M. le D^r KOUZAN.- Si ce n'était que l'industriel qui avait fait des sous-groupes de sous-groupe, nous aurions dit qu'il était inenvisageable de regarder le dossier. Nous sommes devant un dossier avec une différence sur un n^o non composite et sans aucune incidence sur la mortalité. À la différence du dossier précédent, nous avons des données matures avec un recul de 8 ou 10 ans. Les courbes sont strictement superposables.

Si je prenais en charge des patients avec cancer du sein, d'autant plus que les deux tiers ou trois quarts de celles qui ont en avoir besoin auront peut-être la stratégie précédente, donc sortiront du champ, leur dire : « Il y a ce médicament qui peut diminuer les récurrences, mais cela ne change rien à votre mortalité et vous aurez sept diarrhées par jour. » Comment voter pour un SMR suffisant ?

M. le D^r CLANET.- Ma question revient sur PERJETA. Je pense à l'équité. PERJETA est-il un médicament comparable ? Il y a une différence entre les deux. Si on a refusé l'un, avec les difficultés que l'on a sur l'autre, je ne sais pas si ce serait très pertinent et très équitable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Patrick, peux-tu nous situer PERJETA dans le scope ?

M. le D^r DUFOUR.- PERJETA est donné à une phase plus précoce, en période adjuvante, en combinaison avec le trastuzumab. C'est un double blocage au niveau HER2. Nous avons donné

un SMR insuffisant, pour un gain faible. 1,3 ou 1,4 %, autant qu'il m'en souviennne. Ce n'est pas la même situation. C'est après le traitement adjuvant.

Mais je rejoins ce qu'a dit Serge. C'est difficile d'une étude de sous-groupe de sous-groupe, mal fichue, avec une toxicité et pas de gain de survie. Cela me paraît compliqué.

PERJETA est utilisé dans pas mal de protocoles, même s'il n'est pas remboursé. Comme il est remboursé dans les phases métastatiques, cela s'arrange. Il est dans beaucoup de référentiels. Dans le cas particulier, nous n'avons aucune donnée sur les patients ayant eu PERJETA auparavant.

M. le Dr PÉRON. - Je rebondis pour tempérer un peu même si les arguments sont vrais. Pour la survie globale, les données de mauvaise qualité puisqu'il y a 25 % des patients sans données au-delà de deux ans. Mais dans le sous-groupe de l'AMM, les courbes sont certes proches (il y a peu de décès, tant mieux, d'où le problème de la population initiale, trop large, notamment chez les patients chez qui l'objectif est la désescalade thérapeutique et non pas un an de plus avec un traitement oral toxique), mais elles ne sont pas superposées s'il y a un hazard ratio à 0,8 et 2 % de différence. Pour l'impact sur la qualité de vie, des diarrhées de grade III, c'est invivable, mais nous ne parlons pas d'un an de diarrhée de grade III. Il faut tempérer. Elles arrivent. Si nous comptons les patients qui l'ont à l'initiation du traitement, c'est important. Elles s'arrêtent à l'arrêt du traitement. Pour l'essentiel des cas, c'est réglé par une diminution de dose thérapeutique ou quand ce n'est pas fait d'emblée, le renforcement des mesures antidiarrhéiques. On ne laisse pas pendant un an des patientes en situation adjuvante avec des diarrhées de phase III.

Cela se voit dans l'analyse de qualité de vie. C'est exploratoire, donc on les regarde à peine. Nous voyons une chute de la qualité de vie au moment de l'initiation, très certainement liée aux diarrhées, qui se normalise ensuite. Néanmoins, je suis d'accord. Le bénéfice est faible. Sur la survie globale, il est au mieux incertain. Cela reste un traitement toxique qui altère la qualité de vie à minima des patientes parce qu'elles prennent le traitement.

M^{me} le Dr DEGOS. - Tout a été dit. Nous allons passer au vote.

M. le Dr CLANET. - Il y a une question de Bernard.

M. le Dr SIBLOT. - Est-ce qu'il y a eu un switch ? Je ne l'ai pas vu dans le dossier.

M. le Dr PÉRON. - Pas à ma connaissance.

M. le Dr DUFOUR. - Je ne crois pas.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M^{me} le Dr DEGOS. - Étant donné les discussions, nous allons commencer par suffisant et insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 17 voix

SMR suffisant : 2 voix

Nous ne poursuivons pas les votes.

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