



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 27 mai 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. KADCYLA – Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] présente le dossier, puis Patrick, François et Julien Péron.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer au dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons un dossier dans le cancer du sein, KADCYLA, trastuzumab emtansine. Il s'agit d'une demande d'extension d'indication dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, dans une indication limitée aux patients ayant reçu préalablement un traitement néoadjuvant, c'est-à-dire préopératoire, et à base de taxane et d'un traitement anti-HER2, et qui présentent une maladie résiduelle invasive au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques au moment de la chirurgie.

Le KADCYLA c'est du trastuzumab emtansine, anticorps anti-HER2, le trastuzumab déjà commercialisé avec HERCEPTIN, lié pour KADCYLA avec un inhibiteur de microtubules, un dérivé de la maytansine.

Pour cette extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important, un ISP, une ASMR de niveau II par rapport à HERCEPTIN, trastuzumab, qui est le comparateur de l'étude pivot.

Le trastuzumab dispose de plusieurs indications dans le cancer du sein, notamment le cancer du sein précoce, toujours HER2+, en traitement néoadjuvant et en traitement adjuvant. Pour rappel, dans le traitement adjuvant, HERCEPTIN a obtenu en 2006 une ASMR de niveau I, majeure, en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge et un ISP important avait été reconnu.

10 ans après, en 2016, dans le cadre d'une réévaluation, la Commission a considéré que HERCEPTIN en association à la chimiothérapie adjuvante puis poursuivi en chimiothérapie d'entretien apporte une ASMR II dans la stratégie, en prenant en compte les nouvelles données cliniques disponibles confirmant l'apport du trastuzumab en survie sans maladie et en survie globale dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ et en tenant compte de sa toxicité cardiaque. HERCEPTIN est disponible par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée à la différence de KADCYLA, qui n'est disponible que par voie IV.

Pour l'extension d'indication, le laboratoire a fourni les données d'une étude de phase III, Katherine. Nous avons des données préliminaires issues de l'ATU de cohorte octroyée par l'ANSM dans cette extension d'indication.

Cette étude pivot de phase III est une étude randomisée en ouvert qui a comparé KADCYLA au trastuzumab en situation de traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce, HER2+, traités en préopératoire par une chimiothérapie et un traitement anti-HER2 et qui ont une tumeur résiduelle invasif, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas obtenu de réponse pathologique complète au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques.

Ils étaient randomisés pour recevoir 14 cycles de trois semaines soit de trastuzumab soit de KADCYLA. En cas de toxicité, si c'était approprié, les patients qui arrêtaient le traitement par KADCYLA pouvaient poursuivre par HERCEPTIN. Un switch était autorisé au protocole. 71 patients du groupe KADCYLA (9,6 %) sont passés du KADCYLA à HERCEPTIN au cours de l'étude et ont eu du trastuzumab alors qu'ils étaient randomisés dans le groupe KADCYLA.

La population incluse était principalement des femmes, à l'exception de cinq hommes. Elles avaient un âge médian de 49 ans et étaient en bon état général. Les caractéristiques pronostic tumoral étaient similaires entre les deux groupes, notamment sur le statut des récepteurs hormonaux. Dans l'étude, les trois quarts avaient un cancer hormono-dépendant.

Concernant le stade clinique initial, trois quarts étaient opérables, un quart, inopérable. Pour le statut pathologique ganglionnaire, après le traitement opératoire, la moitié était positive et l'autre moitié négative ou non évaluée.

Au diagnostic, il y avait une hétérogénéité sur les stades de la tumeur. Dans la moitié des cas, c'était une tumeur qui avait une taille comprise entre 2 et 5 cm de diamètre. Dans moins de 12 % des cas, la tumeur était plus petite (2 cm ou moins).

Chez un tiers des patients, le cancer ne s'était pas propagé aux ganglions lymphatiques et dans l'autre moitié, il y avait entre un à trois ganglions touchés. Les patients ayant une maladie résiduelle in situ ne pouvaient pas être inclus dans cette étude, tout comme les patients ayant un cancer au stade 1.

Sur les données d'efficacité, le critère principal était la survie sans maladie invasive. C'était un critère composite prenant en compte l'apparition de plusieurs événements, la récurrence locale, locorégionale, la récurrence à distance. Il y avait également compte de la survenue d'un cancer du sein invasif contralatéral et de décès toutes causes confondues.

Pour le critère principal, lors de l'analyse intermédiaire réalisée avec suivi médian de 41 mois, la supériorité de KADCYLA a été démontrée par rapport à trastuzumab avec hazard ratio de 0,50 et un intervalle de confiance allant de 0,39 à 0,64 et un petit p significatif.

À cette date, les médianes n'étaient pas estimables. À trois ans, il a été estimé qu'environ 88 % des patients n'ont pas eu d'événement de survie sans maladie invasive dans le groupe KADCYLA par rapport à 77 % dans le groupe trastuzumab, avec une différence absolue de plus de 11 % en faveur de KADCYLA.

Comme l'analyse sur le critère principal était significative, nous n'avons pas pu passer à l'analyse de la survie globale selon le plan d'analyse statistique. La supériorité sur la survie globale à cette date n'a pas été démontrée. Le hazard ratio était à 0,70 avec un intervalle de confiance allant de 0,47 et la borne supérieure à 1,05 et un petit p égal à 0,08. La médiane n'était atteinte dans aucun groupe, là aussi. Le taux de survie globale, estimé à cinq ans, était d'environ 92 % pour KADCYLA contre 86,8 % dans le groupe HERCEPTIN.

À la date de l'analyse intermédiaire, la supériorité sur la survie sans maladie invasive ne s'est pas traduite par un gain en survie globale. La prochaine analyse intermédiaire de survie globale est attendue en juillet 2021 et les résultats finaux en 2029.

Dans ce contexte, avec des résultats non significatifs sur la survie globale, l'EMA a demandé au titulaire de l'AMM de fournir l'analyse finale de la survie globale de cette étude dans le cadre d'une étude d'efficacité post-autorisation pour s'assurer que KADCYLA n'a pas d'effet délétère sur la survie globale.

Sur les autres critères secondaires, ils sont résumés dans le document préparatoire, tableau 7, page 18. Ils sont globalement concordants avec les résultats sur le critère principal.

Pour la qualité de vie, c'était une étude en ouvert. La qualité de vie était évaluée de façon exploratoire. Nous ne pouvons tirer aucune conclusion.

Sur la tolérance, on a noté une toxicité accrue dans le groupe KADCYLA comparé au trastuzumab avec plus d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement (18 % dans le groupe KADCYLA versus 2 % dans le groupe trastuzumab), plus d'événements indésirables de grade III ou plus (25,7 % dans le groupe KADCYLA versus 15,4 % dans le groupe trastuzumab), et nous avons noté également un événement indésirable lié au traitement conduisant au décès dans le groupe KADCYLA. C'était une hémorragie intracrânienne.

Le profil de KADCYLA est marqué par une hépatotoxicité, une thrombopénie, des hémorragies et des neuropathies périphériques. Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, il y a également des réactions à la perfusion, la cardiotoxicité et la toxicité pulmonaire.

Voilà pour le résumé du dossier.

Pour ce dossier, j'ai fait appel, comme le disait le Président, à Patrick Dufour, Julien Péron et François Gueyffier pour la méthodologie. Nous n'avons pas de contribution patients pour ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup pour ton exposé clair.

M. le P^r DUFOUR. - L'exposé est très clair. Simplement, dans l'AMM, nous parlons de traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2. Cela peut inclure un double blocage de HER3 avec le pertuzumab qui n'a pas d'autorisation et n'est pas remboursé en France, et n'est donc pas utilisé à ce stade. Il faut l'avoir en tête.

Le design de l'étude, je l'ai trouvé correct. Il répond à la question de façon correcte. Le critère principal pris est l'IDFS, critère actuellement reconnu. Pour pas mal, il est substitutif de la survie globale. Il y a plusieurs publications, mais nous en restons là. Le gain est très significatif : +11 % en traitement adjuvant, c'est énorme comme gain. C'est retrouvé dans tous les sous-groupes également.

En revanche, il n'y a pas de gain en survie globale, bien que la tendance se fasse en faveur du bras expérimental. C'est certainement trop tôt. C'est une étude à trois ans en adjuvant. C'est trop tôt pour voir quelque chose.

La qualité de vie, nous ne pouvons pas interpréter, puisque ce n'est pas en ouvert.

Par contre, le produit a une toxicité plus importante que le trastuzumab avec des toxicités de grade III plus élevées et des toxicités particulières, notamment sur le plan hématologique (thrombopénie) et hépatique, ce que nous ne voyons pas avec le trastuzumab.

Il y a plus d'accidents hémorragiques, 29,2 % versus 9,6, mais dans la plupart des cas, ce sont des événements peu graves. Mais il y a eu un accident au départ d'hémorragie intracrânienne au premier cycle avec thrombopénie pas très profonde, chiffre plaquettaire à 50 000.

Il n'a pas été observé de toxicité cardiaque plus importante. Et de façon paradoxale, il y a eu plus de neuropathie, mais je ne comprends pas pourquoi : 32 % versus 16,6 %.

Au total, je trouve que l'étude est bien construite. On a un gain très significatif : à +11 %. Les données de survie globale ne sont pas matures. La toxicité est plus importante, mais elle est quand même acceptable. Les toxicités sont réversibles. Je pense que, par rapport au gain que nous pouvons observer en termes de gain sur l'IDFS, c'est considérable. Dans ce cadre, le produit a un bénéfice clinique pertinent, une amplitude importante sur le plan de l'efficacité et une toxicité qui existe, plus importante que le trastuzumab, mais elle reste pour moi acceptable.

Je suis favorable à un SMR important. Le laboratoire demande un ASMR II. On n'a pas de données de survie matures. Je suis plus partisan d'un ASMR III.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Je cède la parole à François.

M. le P^r GUEYFFIER. - J'ai travaillé sur l'aspect critère de substitution. La survie sans progression a une certaine pertinence clinique, ce n'est pas un critère intermédiaire sans aucune pertinence, mais il est vrai que ces critères dits de substitution sont, dans le domaine de la cancérologie, utilisés essentiellement pour (comment dire ?) permettre aux industriels d'être plus ou moins certains d'obtenir un gain sur la survie. Du point de vue industriel, c'est absolument essentiel.

Là, nous sommes dans une situation particulière. Le critère « intermédiaire » a une certaine pertinence. En même temps, en tant que clinicien et en tant que patient futur possible et en tant que régulateur, il faut vraiment essayer de ne pas se laisser entraîner sur la voie de dire qu'il y a suffisamment d'arguments et nous sommes sûrs d'un gain sur la survie globale.

Je reste sur le gain sur le critère espéré de substitution, avec pertinence, mais la tolérance est nettement moins bonne de façon significative. Je ne veux pas attribuer un ASMR aussi important que cela sur des données pareilles tant que nous n'avons pas l'estimation du bénéfice sur la survie globale, d'autant que nous aurons l'estimation dans plus ou moins longtemps. Cela peut être dans plus que deux ou trois ans, mais nous allons forcément l'avoir. Je ne sais pas s'il est légitime de

donner un avantage aussi fort à l'industriel par rapport à ce traitement sur quelque chose qui est encore incertain.

Je suis assez partisan de rester modéré en termes d'ASMR et de donner un ASMR IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Julien ?

M. le D^r PÉRON.- L'essentiel a vraiment été dit. Je vais juste me permettre de replacer quelques éléments de contexte utiles un peu ici, mais surtout pour le dossier d'après. Je le fais une fois.

Nous sommes en situation de traitement adjuvant du cancer du sein localisé. Le but est d'adapter l'intensité du traitement au pronostic des patients et des patientes, surtout, et il y en a, aux critères prédictifs d'efficacité du traitement.

Historiquement, sur le cancer du sein, le statut HER2+ était un élément de mauvais pronostic franc. Cela explique que les patientes étaient pour la plupart traitées et sont encore traitées par chimiothérapie. Le développement des traitements anti-HER2 fait que le pronostic est en grande partie donné. Nous réfléchissons pour la majorité des patientes à des stratégies de désescalade thérapeutique qui limitent l'intensité des chimiothérapies, voire même qui se passent de la chimiothérapie pour se limiter au traitement anti-HER2.

Nous n'en sommes pas là. Nous sommes dans des stratégies d'escalade thérapeutique. Cela représentera une minorité des patientes avec cancer du sein HER2 +.

Du coup, cet essai KATHERINE a réussi à identifier les patientes les plus à même de bénéficier d'une escalade thérapeutique. Il a fait le pari de se centrer sur les patientes qui n'ont pas de réponse complète histologique. Contrairement à des essais antérieurs ou d'autres essais, ils arrivent un effet qui, en termes d'ampleur d'effet, est remarquable, que ce soit en valeur relative ou valeur absolue. C'est l'IDFS, néanmoins, c'est dans une situation où l'IDFS, dans le monde du n point, il n'y a pas de situation plus favorable que le cancer du sein HER2+ localisé. En plus, les récurrences à distance sont au moins décalées dans le temps et on espère les éviter (les récurrences métastatiques). En termes d'ampleur d'effet, c'est pertinent, comme le critère de jugement.

Les éléments négatifs, c'est en premier la toxicité que l'on ne peut pas nier. Ce qui est inquiétant, c'est le décès toxique. Il n'y en a qu'un seul, mais c'est un élément inquiétant. Concernant les autres toxicités, c'est une molécule connue pour son utilisation en situation métastatique. Les autres toxicités présentes qui auront un impact m'inquiètent moins puisque nous savons qu'en adaptant les doses ou en arrêtant le KADCYLA pour le remplacer par le trastuzumab, nous arriverons à gérer dans la plupart des cas ces événements indésirables.

Ce qui est rassurant, c'est l'absence de toxicité cardiaque. Avec le HER2, et même les anti-HER2, nous avons des toxicités cardiaques à long terme que nous avons du mal à contrôler.

Les autres éléments : elle était en ouvert ce qui est limite, mais avec des critères de jugement assez solides, donc a priori peu de raison de mettre en doute l'effet démontré.

Cela me conduit à faire la même proposition d'une vraie valorisation de la molécule du fait de l'ampleur d'effet important avec une ASMR III.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci pour ces différents avis.

M. Le P^r SAINT JEAN. - J'ai une question pour Patrick sur la manière dont il regarde la variable qui est la survie sans maladie invasive. À peu de choses près, c'est le temps de rémission ou le temps sans récurrence de maladie. Que vient faire dedans le décès toutes causes confondues ? Comment interpréter la place du décès dans cette variable qui est peut-être une nouvelle variable de substitution que nous verrons arriver régulièrement ?

M. le P^r DUFOUR. - Effectivement, c'est un critère composite. Nous avons du mal à savoir pourquoi ils ont mis le décès toutes causes confondues dedans. Ce n'est pas bien détaillé dans le papier, sauf le décès toxique qui est bien documenté. Je n'ai pas d'autres éléments dessus.

M. le D^r PÉRON. - Je me permets de rebondir. C'est dans le développement, mais nous sommes vraiment indépendamment de la situation du cancer du sein HER2+ localisé dont nous parlons ici. De façon plus générale en oncologie, il existe évidemment des critères, *disease specific survival* et les critères composites qui intègrent la survie spécifique, mais qui sont critiqués dans les essais pivots puisqu'il y a parfois une incertitude sur la classification des causes de décès, faisant que ces critères sont moins solides et plus sujets à biais que les critères de survie globale et les critères composites intégrant autre chose que les décès, type IDFS.

L'événement décès ajouté dedans, ce sont les décès toutes causes. Néanmoins (je suis le premier à faire la remarque régulièrement), en termes de pertinence « biologique » du critère de jugement, il peut être plus informatif de s'intéresser aux décès liés au cancer. Mais c'est le standard accepté tout le temps : pour une validation, pour un essai pivot, on s'intéresse aux décès toutes causes du fait des difficultés de classification des décès.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci.

M. le D^r KOUZAN. - Ma question est à propos de l'IDFS qui combine à la fois des événements locaux et des événements distants. Dans ce dossier, il y a une cohérence de l'IDFS et du traitement de trend sur la mortalité, donc cela ne me pose pas de problème. Mais je m'intéresse pour le dossier suivant. Mais ici, la positivité de l'IDFS, c'est tiré par quoi ? Des événements distants diminués, locaux ou les deux ?

M. le D^r PÉRON. - C'est une excellente remarque. C'est le problème de l'IDFS. Notamment dans les cancers du sein RH+, souvent, les essais démontrent un bénéfice en IDFS driven essentiellement par le risque de deuxième cancer, diminué notamment par les hormonothérapies très prolongées. Du coup, dans notre cas, ce sont les récurrences à distance qui tirent cela. Il est rassurant, même si c'est un critère secondaire, de voir le résultat de la survie sans récurrence à distance et l'effet du traitement sur la survie sans récurrence à distance conforter l'effet du traitement sur l'IDFS, comme c'est le cas ici. J'aurais du mal à interpréter l'IDFS sans cette information.

M. le P^r DUFOUR.- Ils incluent les deuxièmes cancers primitifs.

M. le P^r GUILLOT.- Quelle est la durée médiane de suivi ? Nous avons les courbes qui vont assez loin. Les patients ont un suivi médian de combien de temps ? En pratique, combien de patients ont arrêté le traitement adjuvant ? 14 cycles. Combien sont encore en cycle ?

M. le D^r PÉRON.- Autour de trois ans et demi.

M. le P^r GUILLOT.- En médiane ?

M. le D^r PÉRON.- Oui.

M. le P^r GUILLOT.- Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Plus prosaïquement, HERCEPTIN avait un ASMR très important. Pensez-vous que nous allons juger ce médicament par rapport à HERCEPTIN et est-ce III par rapport à HERCEPTIN ou le jugeons-nous en tant que tel ?

M. LE PRÉSIDENT.- Question clé ?

M. le P^r DUFOUR.- Pour moi, il faut se baser sur l'essai clinique, ce que nous avons comparé dans cet essai. Nous sommes dans une situation particulière de maladie résiduelle au moment de la chirurgie. Nous ne sommes pas tout à fait dans ce qui s'était passé pour le HERCEPTIN à l'époque. Dans ce cadre, c'est une comparaison entre le produit par rapport au trastuzumab. C'est par rapport au trastuzumab dans la situation de la maladie résiduelle.

Le HERCEPTIN, en III, ce n'était pas cette indication.

M^{me} le D^r DEGOS.- Qu'a HERCEPTIN dans cette indication ? Si c'est par rapport à HERCEPTIN, III, c'est énorme.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour l'évaluation initiale en adjuvant, c'était une ASMR de niveau I. Cela a été réévalué relativement récemment en 2016. En regardant ces différentes indications de traitement adjuvant, la Commission a donné une ASMR II dans la stratégie thérapeutique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous partons de II.

M. le P^r DUFOUR.- Mais de façon globale en traitement adjuvant. Là nous sommes dans un sous-groupe de patients avec une maladie résiduelle persistante. Quand nous avons évalué HERCEPTIN, du temps où c'était I, je n'y étais pas, mais pour le II, c'était de façon globale en traitement adjuvant.

Je comprends ce que dit Françoise, nous n'allons pas mettre un niveau I par rapport à cela.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut être clair. En fait, il n'y a pas eu d'ASMR spécifique d'HERCEPTIN dans cette situation.

M. le P^r DUFOUR.- À ma connaissance, non.

[REDACTED], pour la HAS.- L'indication d'HERCEPTIN est plus large.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faudra faire attention.

M. le P^r DUFOUR.- Tout à fait.

M. le D^r PÉRON.- Le bénéfice à l'air d'être à peu près équivalent à celui de trastuzumab à l'époque, qui était versus rien. Celui-ci par rapport à trastuzumab à l'air d'apporter autant que trastuzumab versus rien, dans cette population évidemment.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu peux répéter ?

M. le D^r PÉRON.- Les résultats sont aussi impressionnants que ceux rapportés avec trastuzumab versus placebo (ou rien) à l'époque.

[REDACTED], pour la HAS.- Avec la toxicité plus importante.

M. le D^r PÉRON.- Non, à l'époque, trastuzumab apportait une toxicité cardiaque préoccupante.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les transaminases ne posent jamais problème ? Ce sont des bricoles ?

M. le P^r DUFOUR.- Il n'y a pas d'ennui. Ce qui a posé problème, c'est la thrombopénie. Je regarde le niveau de toxicité sur les transaminases.

M. le D^r PÉRON.- Ce n'est pas dans l'étude, mais il arrive qu'il y ait besoin d'arrêter le traitement du fait d'une toxicité hépatite. Mais je n'ai pas connaissance d'insuffisance aiguë.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas eu de malade avec des complications hépatiques graves.

M. le P^r DUFOUR.- Non.

M. le D^r PÉRON.- Non.

M. LE PRÉSIDENT.- Je reviens sur l'ASMR. HERCEPTIN avait un ASMR très élevé à l'époque. III ou II.

M. le P^r DUFOUR.- La dernière évaluation, c'est II.

M. le D^r BINARD.- Avec des données sur la survie globale ?

M. le D^r BLONDON.- C'est le point.

M. le D^r PÉRON.- Au départ, il n'y en avait pas.

██████████, pour la HAS.- Avec l'ASMR II, il y avait des données de survie globale. En 2006, il y a eu deux analyses. Dans l'analyse actualisée, il y avait des données de survie globale qui sortaient. Dès 2006, il y avait une démonstration sur la survie globale avec une ASMR I, réévaluée à II.

M. le P^r DUFOUR.- Ce médicament était un médicament de rupture pour ces patientes. Les différences de courbes étaient impressionnantes. Nous n'avions jamais vu cela en adjuvant. D'habitude, quand on raisonne en chimiothérapie purement adjuvante, on gagne 5 ou 6 %. Là, nous étions à 16 %. C'était impressionnant. Nous n'avions jamais vu cela auparavant. Cela a expliqué le I, revu en II quand il y a eu des données un peu plus matures.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas de problème sur HERCEPTIN. Le problème, c'est de situer par rapport à HERCEPTIN.

M. le P^r DUFOUR.- L'évaluation de HERCEPTIN ne s'est pas faite dans la même condition.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comparons et vous dites c'est meilleur, mais l'évaluation de HERCEPTIN était sur une population différente. C'est compliqué de dire que c'est meilleur...

M. le P^r DUFOUR.- Nous pouvons mettre III dans la stratégie thérapeutique.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

██████████, pour la HAS.- Mais il n'y a que HERCEPTIN dans la stratégie thérapeutique.

M^{me} KONE, pour la HAS.- J'allais le dire. Dans la population étudiée aujourd'hui, il y a une étude versus HERCEPTIN. Vous avez la chance d'avoir une étude avec le vrai comparateur cliniquement pertinent. Dans l'avis de ██████████ en termes de stratégie, même par rapport à la stratégie thérapeutique, elle repose sur HERCEPTIN. C'est générique. Il faut vous prononcer versus le comparateur cliniquement pertinent, HERCEPTIN.

M. le P^r CLANET.- Dans la population...

M^{me} KONE, pour la HAS.- De l'étude !

M. le D^r PÉRON.- Quel est le problème de dire ASMR III par rapport à trastuzumab, ce qui me semble juste ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une possibilité, ce n'est pas un problème majeur. Nous n'avons pas de survie globale, mais un indice pour lequel vous avez dit que c'était un indice extrêmement pertinent avec 11,3 % d'augmentation de survie sans maladie invasive et que c'était très important.

Pourquoi pas III ? C'est III ou IV ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut attendre la survie globale pour parler de III par rapport à HERCEPTIN.

M. le D^r PÉRON.- Pour moi, c'est un signal pour dire que les critères de substitution sont définitivement exclus d'évaluation. Il a été évalué de façon propre par une équipe que je connais bien, de façon méta-analytique, dans les règles de l'art. Ils ont travaillé pour démontrer que c'était un critère de substitution.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un élément important en situation adjuvante.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je reviens sur le critère de substitution, il n'y a jamais de démonstration définitive et absolue. Il y a des pistes pour avoir confiance, surtout en tant qu'industriel. En tant que régulateur ou médecin, il est bien de ne pas faire trop confiance aux critères de substitution, de ne pas admettre qu'il va y avoir une démonstration sur l'OS. Même si on l'espère et qu'il y a un frémissement qui va dans ce sens, il faut rester prudent.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans le cadre de l'AMM, le laboratoire doit donner les données d'OS. C'est prévu en 2024.

M. LE PRÉSIDENT.- J'allais le dire. C'est demandé par l'EMA et l'ANSM. C'est 2024 ? Je pensais que c'était avant.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans l'EPAR, il est prévu que les résultats finaux soient disponibles en 2024. J'ai demandé confirmation, puisque cela ne correspondait pas aux dates attendues de survie globale. Ils ont dit que le calendrier allait être ajusté, puisqu'il y a moins d'événements observés qu'attendus. L'analyse finale de survie globale serait disponible en 2029.

M. LE PRÉSIDENT.- Comme le médicament est excellent, on décale la date.

M. le D^r PÉRON.- Cela veut dire qu'elle est bonne dans les deux groupes.

M. le P^r DUFOUR.- On se situe chez les patients où les survies sont élevées. Pour démontrer quelque chose, il faut du temps. Si c'est IV, c'est IV par rapport à HERCEPTIN alors qu'il fait mieux ? C'est compliqué.

M. le P^r GUILLOT.- Je ne comprends pas la discussion. Nous avons un essai très simple à deux bras. Très clairement, il y a un différentiel très significatif. Pourquoi ne pas valoriser à hauteur de ce que nous trouvons par rapport au bras contrôle, qui est le bras standard, normal dans cette situation. Nous aurions la survie globale, on mettrait du II, cela ne choquerait personne. Nous ne l'avons pas, donc acte. Mais nous avons un tel différentiel sur l'absence de maladie que le III est justifié versus le bras standard d'HERCEPTIN. La discussion est bizarre.

M. LE PRÉSIDENT.- Ton avis sera la conclusion de notre discussion. Nous passons au vote. Chacun s'est exprimé.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a un ISP ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui. Vous commencez par l'ISP, puis le SMR et l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons commencer l'ISP. Il n'y a pas discussion entre nous, je pense.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous votons tout à la fois.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui : ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 20 voix

SMR important : 20 voix

ASMR III : 12 voix

ASMR IV : 8 voix

SMR important, ASMR de niveau III et absence d'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mathilde, vous avez fait une remarque. Il faudrait mettre quelque part dans le texte pour les critères intermédiaires en situation adjuvante.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le III est par rapport à HERCEPTIN. Nous proposons une adoption sur table. La rédaction est aisée en fonction des arguments.

Je l'ai écrit dans le tchat, mais cela été dit, notamment par Monsieur Péron, vous avez pu accepter en situation adjuvante, notamment dans la prostate, des critères intermédiaires de l'OS avec ici un niveau de preuve pertinent.

Nous faisons un double comptage et s'il y a une différence, nous vérifions.

M. LE PRÉSIDENT.- J'admire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes OK pour l'adoption sur table sous réserve de la lecture de Patrick et de M. Péron.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

Merci beaucoup c'était encore un dossier pas très simple.