



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 2020

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 – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum, la commission siège sans lien, et nous pouvons faire entrer le laboratoire.

(Les représentants de Pierre Fabre rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de NERLYNX. Je vous laisse vous présenter, puis la chef de projet présentera votre produit.

M^{me} le D^r BRIGNOGE (Pierre Fabre).- Bonjour, je suis Mélanie Brignone directrice de l'accès au marché pour le laboratoire Pierre Fabre.

M. le D^r BRIGNOGE (Pierre Fabre).- Je suis Vincent Launay-Vacher, responsable médical nératinib en France pour le laboratoire. Nous sommes accompagnés de deux experts, le Professeur Xavier Pivot et le Professeur Jean-Marie Grouin.

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre.- Bonjour. Je suis professeur d'oncologie médicale à Strasbourg et directeur de l'institut de cancérologie de la même ville.

M. le P^r GROUIN, pour Pierre Fabre.- Bonjour. Je suis enseignant-chercheur en statistiques et en méthodologie à l'université de Rouen. Je m'intéresse particulièrement aux méthodes d'analyse en sous-groupe et données de survie dans deux domaines dans lesquels j'ai publié.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vais demander au chef de projet de présenter NERLYNX. [REDACTED] prend la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire Pierre Fabre dans le cadre de la demande d'inscription en ville et aux collectivités de NERLYNX (nératinib) dans l'indication suivante : NERLYNX est indiqué dans le traitement adjuvant prolongé des patientes adultes présentant un cancer du sein précoce à RH+ caractérisé par une surexpression ou amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

Pour rappel, les données se base sur l'étude de phase III ExteNET, randomisée en double aveugle versus placebo avec pour objectif de démontrer la supériorité du nératinib en comparaison au placebo en termes de survie sans maladie invasive chez des patientes ayant un cancer du sein précoce RH+ ou RH- avec surexpression ou amplification HER2 et à la suite d'un traitement adjuvant à base de trastuzumab.

Pour rappel, le CHMP avait initialement rendu un avis négatif pour l'octroi d'une AMM chez les patientes à haut risque de récurrence, considérant les incertitudes en termes d'efficacité et la toxicité gastro-intestinale significative. Une AMM a finalement été octroyée en 2018 dans un sous-groupe défini *a posteriori* de l'étude à savoir chez les patients ayant un cancer RH+ et ayant terminé leur traitement par trastuzumab dans l'année.

Dans cette indication, la Commission a conclu à un SMR insuffisant considérant l'absence de données robustes démontrant l'efficacité du nératinib et d'en évaluer la quantité d'effet avec un niveau de preuve suffisant dans l'indication validée par l'AMM, les seules données disponibles dans l'indication de l'AMM étant issues d'analyse exploratoire post-hoc sur un sous-groupe de patientes de l'étude ExteNET sans risque de conclure à tort à l'efficacité de traitement et en considérant le profil de tolérance médiocre du nératinib avec un surcroît d'événements indésirables de grade de grade III ou IV (50 % *versus* 13 %), marqué par une toxicité gastro-intestinale importante avec des diarrhées chez 95 % des patientes du groupe nératinib *versus* 35 % sous placebo, notamment des diarrhées de grade III rapporté chez 4 % des patientes du groupe nératinib *versus* 2 % des patientes du groupe placebo ainsi que par une hépatotoxicité.

Je vous laisse la parole.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous vous cédon la parole pour 15 minutes.

M^{me} le D^r BRIGNOGE (Pierre Fabre). - Merci de nous accorder votre attention. Nous passons directement à la diapositive 4.

Nous souhaitons revenir sur les conditions de l'avis défavorable au remboursement et apporter un éclairage concernant la méthodologie et la synthèse des résultats d'efficacité, ainsi que la tolérance du produit et enfin de mettre en perspective l'utilisation de nératinib dans l'arsenal thérapeutique. Le Professeur Grouin débute par les aspects méthodologiques diapositive 5.

M. le P^r GROUIN, pour Pierre Fabre. - Je voudrais vous exposer les raisons pour lesquelles je pense que les résultats dans la population de l'AMM sont robustes. J'ai préparé un schéma de l'étude ExteNET. C'est une étude randomisée en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance de nératinib *versus* placebo après traitement par trastuzumab sur un an.

Le critère principal, c'est l'IDFS, la survie sans maladie invasive. L'étude a été stratifiée, notamment sur un facteur qui a fait l'objet de la restriction par l'EMA, le statut des récepteurs hormonaux positifs *versus* négatifs.

En cours d'essai, il y a eu un amendement assez important exigeant que nératinib soit initié dans l'année de l'arrêt du trastuzumab.

En slide 6, j'ai rappelé les résultats du critère principal, montrant que la supériorité *versus* placebo était atteinte (c'était l'objectif principal) dans la population principale d'analyse, c'est-à-dire l'ITT. On voit qu'il y a une réduction du risque de maladie invasive de 34 % (hazard ratio de 0,66) et le petit p est significatif à 0,004.

L'EMA a restreint à une sous-population qui est celle de l'AMM. Le bénéfice est bien plus important, correspondant à une réduction relative de 51 %. À la demande de l'EMA, le sponsor a fourni le petit p à titre indicatif. J'insiste sur ce point : l'objectif étant atteint, le petit p n'a plus de signification dans un cadre théorique inférentiel statistique.

En slide 7, j'explique pourquoi je pense que les résultats sont robustes de la population d'AMM. L'objectif est atteint en population ITT. La restriction à la population des patientes RH+ pour lesquelles le nélatinib doit être initié dans l'arrêt du trastuzumab ne résulte pas du choix du sponsor. Cela résulte d'une décision de l'EMA. Si elle juge que le bénéfice/risque du traitement n'est pas suffisamment homogène dans la population ITT, elle peut restreindre l'indication à une sous-population où le bénéfice/risque apparaît plus important et intéressant.

J'insiste sur cela. Ce n'est pas le contexte méthodologique où le sponsor ne serait arrivé à démontrer la supériorité de la population ITT et aurait essayé de trouver un sous-groupe post-hoc avec un résultat positif. Là, le risque alpha ne serait pas contrôlé.

Vous êtes confrontés à ce problème très fréquemment. La Commission de la Transparence a déjà formulé le problème en ces termes. Je lis : « Dans la mesure où une différence statistiquement significative a été démontrée dans la population générale, l'objectif visant à mieux définir la population cible au travers d'une approche sous-groupe est acceptable. »

Slide 8, j'aborde un autre problème évoqué par l'avis de la Commission de la Transparence : le paquet qu'il n'y a pas eu de stratification dans le sous-groupe de l'AMM, ce qui aurait pu biaiser les résultats dans la population de l'AMM.

Il n'en est rien pour les raisons que je voulais rappeler. La randomisation dans la population ITT garantit *a priori* l'équilibre des traitements selon tous les niveaux des facteurs pronostiques connus ou non, y compris le sous-groupe de la population de l'AMM. *A priori*, les deux traitements sont équilibrés.

Après coup, il y a toujours déséquilibre. Une stratification aurait minimisé un éventuel déséquilibre important dans la population, mais la stratification n'est pas une condition nécessaire à la validité des résultats. Il y a eu une randomisation et cela garantit l'équilibre. Il y a deux raisons montrant (je pense) que le déséquilibre ne peut pas être très important. La sous-population de l'AMM porte sur 1334 patientes, c'est-à-dire un gros échantillon. On sait que le risque de déséquilibre post-hoc des groupes de traitements est faible quand l'échantillon est important. 1300 patientes, c'est un groupe très important.

Il y a aussi une façon simple de regarder si la randomisation a fonctionné dans la population de l'AMM, c'est comparer à l'inclusion les deux groupes selon les facteurs pronostiques et prédictifs connus.

Avant de passer la parole au professeur Xavier Pivot, qui va commenter la comparabilité excellente de ces groupes dans la population d'AMM, je voulais dire que, pour toutes les raisons évoquées, je pense que les résultats dans la population d'AMM sont robustes.

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre. - Slide 9, pour corroborer ce que vient de dire Jean-Marie Grouin, voyez que dans la population d'AMM, les caractéristiques dans le groupe traité par nélatinib ou dans le groupe traité par placebo, en termes de caractéristiques des patients, de la

maladie ou des traitements préalables, sont bien équilibrés sans divergence entre les deux groupes.

Les résultats observés slide 10 à deux ans, de 0,49, sont cohérents avec les résultats analysés à cinq ans, même si tous les patients n'ont pas signé pour la poursuite du follow up. La même chose est observée sur la survie.

Ces résultats qui, pour moi, sont relativement importants sont obtenus avec un coût toxique relativement minime. Ce qui inquiète le clinicien avec ces traitements ciblés anti-HER2, c'est le risque de toxicité cardiaque.

Slide 11, vous voyez que l'incidence de la toxicité cardiaque par la prolongation du traitement avec nélatinib est minime et que les événements cardiaques sont même moins nombreux que dans le placebo. On ne majore pas la toxicité que craignent les oncologues. En revanche, un problème apparaît, il est clair : la toxicité digestive importante avec la diarrhée avec une durée prolongée au point que 20 % des patientes abandonnent le traitement par nélatinib avec des résultats d'efficacité obtenus malgré une compliance médiocre.

Aujourd'hui, les oncologues deviennent spécialistes de la prise en charge des troubles digestifs, puisque l'on a une série de traitements qui les induisent. Le nélatinib s'ajoute à la liste des traitements qui entraîne des diarrhées. Il y a eu une stratégie claire dans l'étude CONTROL (slide 12). D'emblée, l'administration concomitante des l'initiation du nélatinib d'un traitement prophylactique par l'opéramide a changé complètement l'incidence de ces événements. Même si en termes de nombre d'événements, l'incidence est présente, la sévérité est moindre, mais surtout la durée est considérablement réduite. La durée, tous grades confondus, est de 14 jours. 14 jours de troubles digestifs sur un an, cela apparaît pour des oncologues comme une toxicité qualifiée de gérable.

Aujourd'hui, nous avons un traitement ayant, pour nous, une démonstration d'efficacité, avec une toxicité gérable. Je vous mets sur la slide 13, la situation dans le panorama de la prise en charge des tumeurs HER2.

La date clé pour les tumeurs HER2, c'est 2005 avec la mise à disposition du traitement par trastuzumab dans des études spectaculaires. On a parlé de révolution. C'étaient l'étude HERA avec 0,54 de hazard ratio sur le PFS ou l'étude américaine NCCTG NSABP de 0,48. C'est un bénéfice que l'on qualifiait de révolution. Nous avons eu du mal par la suite à bouger les lignes. Nous avons eu d'autres études avec lapatinib, cousin du nélatinib dans l'étude ALTO qui n'a pas été capable de démontrer un bénéfice. Nous avons eu le pertuzumab dans l'étude INFINITY avec les critères modernes d'iDFS à la place du DFS avec un bénéfice statistiquement significatif. Nous étions à 19 %, hazard ratio à 0,81. Cela a justifié une AMM en Amérique du Nord et en Europe, mais il n'a pas qualifié le pertuzumab pour un remboursement dans tous les pays d'Europe, notamment l'Espagne et la France, au vu de l'amplitude modeste de bénéfice. On ne l'a pas sélectionné pour pouvoir bénéficier d'un remboursement, ce qui est compréhensible.

Nous n'avons pas eu de nouvelle thérapeutique ciblée anti-HER2 depuis, hormis deux avancées récentes : le T-DM1, en cours d'instruction, dans une population sélectionnée après un traitement néoadjuvant en cas d'échec relatif. Nous parlons de PCR, d'absence de disparition complète de la tumeur au niveau du sein ou des aires ganglionnaires. On a proposé de substituer le trastuzumab par le T-DM1, ce qui a eu un effet spectaculaire avec un hazard ratio à 0,05 justifiant l'AMM et la procédure pour le remboursement en cours dans notre pays.

Le nélatinib se place dans la même population avec un hazard ratio de la population de KAMM à 0,49 avec une restriction sur la population RH+ HER2+. Nous l'attendions. Depuis deux ou trois ans, nous savons que les tumeurs HER2 ne sont pas un sous-type tumoral en soi. Le statut HER2 est un événement très tardif dans la cancérogenèse des cancers du sein. Le statut HER2+ peut survenir dans tout le continuum histologique des cancers du sein, des cancers du sein luminaux jusqu'au basaux. Avoir une tumeur luminale HER2+ ou basale HER2+, c'est un profil tout à fait différent. Ce n'est pas étonnant d'arriver aujourd'hui (nous l'attendions depuis longtemps) à avoir des propositions thérapeutiques différentes. Dans cette ligne le nélatinib s'inscrit avec une efficacité les tumeurs luminales HER2+.

Slide 14, j'insiste sur deux ou trois points qui sont ma vision de la situation du cancer du sein HER2+. Sur la première figure, extrait du *Lancet* que nous avons publié avec le Professeur Grouin pour l'essai qui de réduire la durée d'HERCEPTIN. J'insiste sur l'incidence des récides. On s'aperçoit que la grande majorité des événements de récide surviennent sur les trois premières années après le début du trastuzumab. Cela fait dire que pour conclure sur l'efficacité d'une thérapeutique ciblée anti-HER2, une conclusion deux ans ou trois ans après la fin de l'HERCEPTIN est suffisant pour confirmer ou infirmer l'efficacité.

Sur le graphique du milieu, je mets en évidence, après les travaux réalisés avec Andrew Kramar, l'effet de l'HERCEPTIN. Depuis 2005, nous avons toute une population que nous allons qualifier de « à bas risque » HER2+, pour laquelle l'exposition à l'HERCEPTIN garantit l'exposition. Sur l'incidence des récides, on est en dessous de 1 pour 1000. On a guéri l'immense majorité. Dans ce cas, le challenge est de faire moins agressif. On a essayé de faire moins de thérapeutiques ciblées anti-HER2, moins de trastuzumab. Il ne faut pas. Nous avons allégé la chimiothérapie de manière colossale, et c'est probablement la voie. Il y a encore, plus de la moitié de la population, des populations des patientes à haut risque de récide, avec des récides entre 15 et 50 % pour lesquelles nous avons besoin de thérapeutique nouvelle. C'est dans ce cadre que s'inscrivent le TDM1 ou le nélatinib. Nous en avons besoin pour nos patientes. J'espère pouvoir l'utiliser en routine pour nos patientes dans les mois à venir.

Voilà le résumé de ce que je voulais dire sur la situation du nélatinib et le regard du clinicien expert de la pathologie sur ces résultats.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour tous vos exposés. Nous allons pouvoir passer à la discussion. La Commission va poser des questions. Qui souhaite prendre la parole ?

M. le D^r PÉRON.- Le critère de jugement principal choisi habituellement dans cette situation clinique est l'iDFS. C'était il y a deux ans. Il a déjà commenté sur l'analyse précoce à deux ans

comme critère de jugement principal. Pourriez-vous commenter au niveau de la pertinence clinique sur ce critère de jugement ? Un sujet de débat lors de la première évaluation, c'est la pertinence clinique du critère de jugement iDFS.

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre. - En pratique, toutes les études anciennes se basaient sur la PFS, et les études modernes (désignées à partir des années 2012), c'est sur l'iDFS. L'important, c'est d'essayer d'éviter la récurrence de la maladie invasive. C'est le cancer invasif qui tue. L'iDFS inclut les cancers in situ. Les cancers in situ (slide 14) représentent 20 à 30 % des événements après cinq ou six ans. C'est pourquoi les courbes bleu et rouge s'entremêlent. Cela pollue plus la conclusion qu'affirmer les choses. L'important, c'est de ne pas avoir de récurrence invasive. Les récurrences invasives métastatiques, c'est un statut de maladie mortelle. Nous ne pouvons plus guérir une maladie métastatique quand elle est invasive. Avec l'efficacité de nos thérapeutiques, quand on arrive à la phase métastatique, dans les années 2000, c'était un contrôle d'un an à un an et demi. Maintenant, c'est plus de sept à huit ans. Plus d'une patiente sur quatre arrive à avoir une maladie métastatique et à être vivante plus de 10 ans avec une maladie HER2 positive. Ce n'est pas étonnant que le surrogate qui a de l'importance, c'est l'iDFS, éviter la maladie invasive, car cela signifie d'éviter des métastases en situation non curable.

La relation entre l'efficacité thérapeutique dans tous les essais modernes HER2, c'est l'iDFS, comme c'est sur le tableau de la slide 13.

M. le D^r PÉRON. - Imaginons une situation où le médicament est sur le marché dans l'indication de l'AMM dans le contexte du développement concomitant du KADCYLA. Quelles sont les indications que vous allez retenir pour neratinib dans le contexte de l'arrivée du KADCYLA ?

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre. - La question va faire brainstormer tous les experts de la pathologie parce que l'on va avoir deux nouveautés, peut-être la même année. En pratique, nous sommes sur le neratinib uniquement sur les tumeurs luminales HER2. KADCYLA inclut l'ensemble des cancers du sein HER2 positifs. KADCYLA, c'est un clair changement dans la stratégie thérapeutique. Cela veut dire proposer aux patientes un traitement néoadjuvant. En France, malheureusement, seuls 25 % des patientes bénéficient de cette approche, même si avoir ce traitement de sauvetage avec KADCYLA doit faire modifier les stratégies thérapeutiques. Cela va faire modifier le parcours de soins des patientes. En France, aujourd'hui, la porte d'entrée (et c'est un état de fait), c'est souvent le chirurgien ou le gynécologue. La patiente se présente. Elle a un cancer du sein. Le chirurgien opère. C'est après, souvent, que l'on propose le traitement adjuvant. C'est pourquoi nous avons 20 à 25 % des patientes traitées en néoadjuvant avec de grosses tumeurs, faisant que le choix chirurgical soit radical, avec peu de préservation mammaire.

Aujourd'hui, nous aurons une évolution des pratiques, avec des oncologues qui vont pousser pour que l'on fasse plus de traitement néoadjuvant pour faire du sauvetage par KADCYLA. Cette évolution sera progressive. Aujourd'hui, on est 25 %. Dans deux ou trois ans, on sera peut-être à

50 %. Mais cela laisse une large cohorte de patientes traitées en adjuvant simple pour lesquelles la problématique ne sera pas polluée par le KADCYLA.

Ensuite, quelle sera la situation d'une patiente néoadjuvante luminale HER2 ? Je rappelle que la corrélation avec la survie entre la PCR et la survie n'est pas tout à fait parfaite. Pour une patiente luminale HER2 en PCR, qui poursuit le trastuzumab, ses risques de récurrence sont de 17 %. Si nous en croit les résultats d'ExteNET, nous réduisons de moitié en prolongeant par le neratinib.

Pour une patiente traitée en néoadjuvant, en PCR, mais luminale HER2, nous réduisons de 8 à 10 % son risque de faire des métastases en poursuivant par neratinib. Même dans une stratégie néoadjuvante, poursuivre le trastuzumab chez les tumeurs lumineuses HER2+ a beaucoup de sens pour les oncologues.

Cela concerne moins les tumeurs basales HER2, car pour les basales HER2 en réponse complète histologique, les chances de survie, si l'on poursuit le trastuzumab sans événement de récurrence, sont de l'ordre de 3 ou 4 %. La corrélation entre la PCR et la survie, c'est vraiment pour le phénotype basal. Pour le phénotype luminal HER2, la corrélation est là, mais elle est moins stricte, d'où l'idée de proposer le neratinib à ces patientes.

C'est le résumé de la stratégie aujourd'hui. Je pense que ça va nous faire brainstormer. Il manque les données KADCYLA puis neratinib, qu'aujourd'hui, personne n'a.

M. le P^r DUFOUR.- Merci pour les exposés. J'en profite pour saluer Xavier Pivot. Je voudrais revenir sur le design initial qui nous avait posé problème. On comprend qu'après, il y a une restriction, mais sur le schéma d'étude initiale, il y a eu 13 amendements ce qui a rendu difficile la compréhension et des variations sur les durées de suivi, qui ne sont pas dues au laboratoire Pierre Fabre, mais au sponsor extérieur, mais c'est la réalité.

J'avais question sur le plan thérapeutique. Les patientes ont eu un traitement adjuvant auparavant. C'est relativement clair. Des patientes, semble-t-il, ont un traitement adjuvant par du CMF. Ce n'est pas clairement dit dans le protocole dans les documents fournis. Je pense que c'est 20 %. Ce n'est pas un traitement standard actuellement. Qu'est-ce qui a justifié la prescription de CMF ? Cela a-t-il pu influencer les résultats in fine de l'étude, vu qu'il n'y a pas de stratification sur ces facteurs ?

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre.- Sur la justification du type de chimiothérapie, pour les tumeurs HER2, les chimiothérapies sont très hétérogènes. Aujourd'hui, en Amérique du Nord, ils sont très friands du carboplatine/TAXOTERE. Il faut éviter les anthracyclines et donner le trastuzumab en concomitant très précocement. Les confrères italiens sont fréquents du CMF. L'exposition dans ALLTO du CMF ou dans l'étude HERA où il y en a eu aussi beaucoup, il n'est pas du tout d'interaction ou d'hétérogénéité sur les résultats en fonction du type de chimiothérapie. À travers ALLTO et HERA, on peut dire que l'exposition au CMF, même si ce n'est pas optimal, que le niveau de toxicité est supérieur à un taxane seul, ne bouge pas le bénéfice du trastuzumab ou des thérapeutiques anti-HER2. Il n'y a pas de pollution sur les

résultats de l'étude. C'est dommage et ce n'est pas tout à fait optimal. Nous avons une grosse discussion sur la place des anthracyclines. Nous le voyons dans différentes institutions où il y a des habitudes. Nous avons une simple phase II qui montre que, dans des populations à bas risque, TAXOL/HERCEPTIN faisait assez pour guérir 99,9. Nous ne faisons que cela dans beaucoup de cas. Le CMF pourrait faire le même travail. Une étude a été débutée par les Italiens pour le démontrer. Je ne suis pas inquiet par le type de régime de chimiothérapie. Nous sommes à un an de la fin après par HERCEPTIN. La conclusion à deux ans, pour moi, me semble robuste. Simplement à cause des graphiques que j'ai montrés, clairement, les évolutions invasives récidivantes, c'est-à-dire une maladie rapide, surviennent très précocement. Ce n'est pas la peine d'avoir un suivi au-delà de deux ou trois ans, pour avoir des conclusions robustes dans ces tumeurs HER2.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la durée du trastuzumab, la durée conseillée, c'est un an. Quand on regarde les données de l'étude, sur la durée du traitement adjuvant à base de trastuzumab, la moyenne médiane est à 11 mois. Pourquoi pas 12 ?

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre.- Quand nous prenons les traitements de date à date, nous sommes souvent à 11,5 mois pour couvrir un an. Nous sommes à 1,5 mois dans toutes les études. C'est logique. L'efficacité du trastuzumab, c'est trois à quatre semaines après injection. Vous couvrez un an, mais de date à date, vous avez de la partie enlevée un demi-mois ou un mois complet sur la fin. Il n'est pas étonnant de tomber sur 11 mois.

M. le P^r DUFOUR.- Sur le début du traitement par neratinib, il a été restreint à moins d'un an de délai par rapport à la fin du trastuzumab. C'est clair. Au-delà d'un an, il est montré que cela n'apporte pas de bénéfice.

Quand nous regardons la date d'introduction du neratinib par rapport à la fin du trastuzumab, la variabilité est extrêmement importante. D'où cela vient ? Nous sommes à un extrême de 11 mois, ce qui me paraît surprenant. Qu'est-ce qui explique cela ?

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre.- Je suis tout à fait d'accord avec cette remarque. Cela me semble des pratiques médicales qui me gênent. Je pense que cela ne pollue pas les conclusions. De toute façon, il y a la randomisation. Au pire, décaler le traitement, cela va faire moins d'efficacité, puisqu'il y a plus de risque d'événements, donc c'est un biais en défaveur du traitement. Mais ce ne sont pas des bonnes pratiques médicales. L'amendement de resserrer à un an est raisonnable, mais ce n'est pas très satisfaisant. Dans les guidelines que l'on va donner aux cliniciens, il ne faut pas trop tarder après la fin du trastuzumab. Il faut tenter de débiter le neratinib dans les 8 à 12 semaines qui suivent. Le démarrer tardivement, cela n'a pas de sens.

Il y avait une étude avec le labatinib qui avait autorisé de traiter les patientes qui n'avaient pas eu d'HERCEPTIN deux ou trois ans plus tard. Et c'est pourquoi on ne savait pas trop quand débiter le traitement par neratinib. Mais je pense que les choses sont soldées et il est déraisonnable de traiter plus tard. Par contre, cela ne change pas les conclusions de l'étude. Cela ne semble pas refléter une rigueur de prise en charge des patientes satisfaisante.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la toxicité, c'est très important : comme remarqué, il n'y a pas de toxicité cardiaque. C'est extrêmement important. Mais il y a une toxicité digestive avec des diarrhées importantes. On a des grades III à 39,8 % dans le bras nélatinib. Dans l'étude CONTROL, c'est un peu mieux, mais ce n'est pas la même population et cela reste à 31 %. Ces diarrhées entraînent l'arrêt du traitement chez 20 % des patientes. Quand nous disons que les choses s'améliorent avec le temps, c'est aussi parce que l'on a arrêté le traitement. Peut-être.

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre.- J'ai une double réponse. Avec la prophylaxie primaire, nous avons une incidence à 30 %. Mais ce n'est que 14 jours. 14 jours sur un an, nous arrivons à gérer. Je suis probablement un mauvais élève, parce que j'ai participé à l'étude. J'ai eu des problèmes avec des hospitalisations pour diarrhée sévère chez la première patiente traitée. Cela m'a secoué et ne m'a pas motivé pour insister sur les trois inclusions suivantes que j'avais dans l'étude. Toutes mes patientes ont abandonné. Au vu de la diarrhée et de mon expérience, je me disais que c'était dangereux, sachant qu'à l'époque, nous avions en tête que deux ans d'HERCEPTIN ne faisaient pas mieux qu'un an. Je ne croyais pas trop à la prolongation. Du coup, je leur ai fait abandonner. Je le regrette beaucoup maintenant. J'étais sur une toxicité avec le lopéramide que nous aurions pu contrôler. J'ai participé à l'étude CONTROL. Mes amis d'Espagne ont inclus beaucoup de patientes. Ils ont terriblement insisté en disant que cela changeait complètement le profil. Nous avons la toxicité au début, dans les deux premiers mois. Avec le lopéramide, l'incidence est là, mais la durée est très courte. Nous évitons l'abandon des patientes. Avec des règles hygiéno-diététiques, par comparaison avec la pratique, cela me semble du même ordre que le lapatinib est probablement moindre que l'abémaciclib. Je regrette que l'on devienne des spécialistes de la diarrhée. De bonnes règles hygiéno-diététiques et du lopéramide, nous aurions pu le proposer d'emblée dans l'étude ExteNET au regard du profil de toxicité plutôt que de s'embarquer sur 2800 patients sans prophylaxie. Je ne sais pas pourquoi l'IDMC ne l'a pas suggéré plus tôt. Nous l'avons fait dans d'autres IDMC.

Pour moi, c'est gérable. Je regrette de ne pas avoir insisté pour les patientes. Elles m'ont suivi à Strasbourg. Malheureusement, elles ont récidivé. Je suis gêné de ne pas m'être battu plus. Le traitement aurait peut-être pu leur apporter quelque chose.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces réponses précises.

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes dans une population sur laquelle le risque d'événements attendus est relativement faible. Chez beaucoup de patientes, il ne se passe rien. Nous ajoutons là un traitement. Nous sommes en traitement adjuvant et nous ne sommes pas dans les critères de jugement pour hiérarchiser précocement la qualité de vie. En traitement adjuvant, c'est une donnée absolument essentielle, surtout quand nous savons que le taux de rattrapage attendu n'est pas considérable : on va passer de 92 à 94 ou 96. Cela m'a surpris dans un tel dossier de ne pas avoir de données robustes sur la qualité de vie, élément essentiel à la prise de décision entre le praticien et la patiente.

M. le P^r PIVOT, pour Pierre Fabre.- Mon avis, je prends un contrepied politiquement moyennement correct. Autant pour la qualité de vie à la phase métastatique, on ne va pas

guérir, on va prolonger la vie des patientes et dans ce cas, il faut prendre soin de leur qualité de vie pour qu'elle puisse vivre les années qu'il leur reste dans les meilleures conditions possibles, autant, j'ai un discours différent en adjuvant. L'idée est de guérir ou malheureusement de récidiver et de mourir probablement de la maladie. Nous avons des toxicités très transitoires, sans séquelle ni conséquence, pas de toxicité cardiaque. Une diarrhée en cours de traitement, mais qui s'arrête si l'on arrête. Il n'y a pas de séquelle. Par de là, on a guéri.

Je regarderai moins la qualité de vie sans séquelle toxique sur les essais adjuvants. C'est très différent sur la toxicité cardiaque. Si nous restons un sujet cardiaque avec une faible qualité de vie, cela se voit. Si nous analysons de la neuropathie en faisant trop de taxanes ou carboplatine, c'est séquellaire. Là, nous n'avons pas de toxicité rédhibitoire. Pour la qualité de vie, même si j'avais du mal à adhérer aux études, cela n'emportera pas ma décision.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup de nous avoir précisé des choses. C'était important. Nous allons discuter entre nous et vous quitter. Merci.

(Les représentants de Pierre Fabre quittent la visioconférence.)

Nous avons parlé de beaucoup de choses et des effets indésirables, mais sur l'efficacité du traitement, nous avons peu parlé des effets bénéfiques en les quantifiant.

M. le Pr DUFOR.- Il y a quand même un gain à étudier. En termes d'iDFS, 4,3 %, en adjuvant, c'est pertinent.

M. le Dr PÉRON.- J'ai le même avis. Il est vrai que la limite pour moi (je me mets en porte-à-faux avec ce que disait le Professeur Pivrot) c'est la faible fiabilité des données à long terme liée au fait que 25 % des patients ne sont pas suivis au-delà de deux ans. Néanmoins, quand on regarde les résultats des deux premières années (les plus solides), en relatif, il y a une diminution de 50 % des événements, c'est majeur, et en valeur absolue, c'est pertinent. Si c'était le même chiffre relatif (hazard ratio à 0,5 sur 10 ans avec tous les événements de récurrence, notamment métastatiques observés), ce serait plus que bien, ce serait superbe. C'est une donnée qui pêche un peu. D'ailleurs, cela explique qu'il n'est pas jugé comme le KADCYLA jugé il y a peu de temps.

L'iDFS est un critère de jugement cliniquement pertinent. Éviter une maladie invasive, c'est ultra pertinent. Nous n'imaginons pas que ce ne soit pas lié à la survie et c'est un événement majeur dans la vie de la patiente. En plus, nous avons de bons arguments pour penser que c'est un bon surrogat de la survie globale, ce qui est logique.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Dans les critiques formulées, on avait dit que les données à notre disposition étaient issues davantage d'analyses exploratoires plus que d'études bien verrouillées au plan méthodologique.

M. le Dr PÉRON.- Jusqu'à deux ans, c'est bien, et après deux ans, il y a eu un double amendement. Un a dit que l'on arrête de suivre les patients après deux ans. Puis, il y a un autre amendement avec un double changement de sponsor, qui a essayé de rétablir le suivi des

patients après deux ans. 75 % des patientes « seulement » ont accepté de participer à ce dernier amendement. Pour 25 % des patientes, nous n'avons pas de données au-delà de deux ans. Ce n'est pas de la faute de l'industriel qui présente le dossier, puisqu'il l'a rétabli.

M. le P^r DAUBERT.- Si je me souviens bien, il y avait des données assez robustes sur la survie globale.

M. le D^r PÉRON.- La robustesse, non... S'il y avait eu un essai très positif, on aurait dit que ce n'était pas robuste puisque 25 % des patientes ont disparu au passage. Robuste, non. Est-ce qu'il y a eu un suivi ? Il y a eu la cohorte C, transmise très tardivement, où ils montraient avec un suivi de sept ou huit ans l'évaluation de la survie globale dans cette population avec très peu d'événements, une survie qui décolle à peine (, mais il y avait très peu d'événements) et un odds ratio à 0,8 non statistiquement significatif avec une puissance vu le nombre d'événements et vu que c'est exploratoire puisque des patientes sont perdues en route... Je suis peu convaincu de l'absence de bénéfice, comme j'aurais été moyennement convaincu s'il y avait eu un bénéfice, parce que c'est exploratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- En survie globale. Alors vous misez tout sur l'iDFS ?

M. le D^r PÉRON.- Oui, cela explique que cela ne vaut pas une ASMR III.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair, nous n'y sommes pas.

M. le D^r PÉRON.- Il y a une faiblesse évidente que j'ai rapportée, nous sommes d'accord, mais entre KADCYLA qui a ASMR III qui semble justifié et le insuffisant, il y a une sévérité qui me semble excessive. Mais c'est un dossier moins solide (du fait de la limite claire) que le KADCYLA.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la survie globale, les évaluateurs avaient demandé des compléments d'information des éléments apportés du laboratoire. [REDACTÉ] demande la parole, c'est peut-être à propos de cela. Le suivi est à neuf ans par rapport à la randomisation, soit 11 ans après diagnostic, et l'on n'a pas de différence. Cela m'a perturbé. Je suis persuadé que l'iDFS, au moins dans le groupe des patientes HER2+ RH+ était très prédictif, et là, il ne l'est pas. Il faut peut-être attendre 20 ans.

[REDACTÉ] pour la HAS.- Effectivement, la survie globale ne sort pas après neuf ans. Je précise que cela a été un critère hiérarchisé. Pour une fois, nous étions contents puisque nous avions un critère qui n'était pas exploratoire. Il était à visée démonstrative. Il ne sort pas. Nous avons les données finales à neuf ans.

M. le D^r PÉRON.- Il était hiérarchisé avant l'amendement, mais après ?

[REDACTÉ], pour la HAS.- Il est resté hiérarchisé après.

M. le D^r PÉRON.- Même s'ils ne regardaient plus après deux ans ?

██████████, pour la HAS.- Pour toutes les patientes suivies. Au niveau de la démonstration statistique, le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse démonstrative du gain en survie globale. Effectivement, toutes les patientes n'ont pas été analysées. On est à 60 % de l'effectif. Mais en termes de méthodologie statistique de la survie globale, c'était à visée démonstrative.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M. le D^r PÉRON.- L'iDFS a une vraie pertinence clinique propre. Les gens qui récidivent sont traités. En récidivent métastatique, ce sont des patientes s'attendent à mourir de la maladie et ont un traitement à vie.

M. le P^r GUEYFFIER.- J'insiste sur le fait que l'iDFS est un bon critère de substitution en moyenne pour les études pour aider les industriels à se positionner et demander des études pour une démonstration en survie globale, mais tant que nous ne l'avons pas, ce reste un pari que nous faisons pour les patientes. Pour les 5 % au mieux qui n'auront pas de récidive non invasive, nous rendons service, mais a priori, il y en a 95 % auxquels nous n'aurons pas rendu service avec l'espoir du gain sur la survie qui est un pari loin d'être gagné. Il y a des effets indésirables indéniables, peut-être gérables, mais plus nombreux dépassant très largement les 5 %, qui expliquent 20 % d'arrêt de traitement. Ce n'est pas un traitement miraculeux pour moi. C'est un traitement avec un certain espoir non confirmé, mais certainement source d'événements indésirables sérieux pour nombre de personnes.

Le rapport bénéfice/risque est pour moi loin d'être évident. Si jamais nous revenons sur le SMR insuffisant, il faudra vraiment une explication sur la quantité de gain à attendre, au mieux de 5 % de bénéficiaire sur un critère qui a une pertinence clinique, mais qui est loin d'être démontré et l'on est sûr qu'une proportion non négligeable aura des diarrhées et pour 20 %, cela leur fera arrêter le traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est le problème.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis toujours extrêmement gêné par la discordance entre un critère qui est un surrogate, même si l'invasivité a une pertinence, mais nous avons ici non seulement le surrogate, mais aussi le recul montrant que ce surrogate n'a pas de valeur prédictive, puisqu'il n'y a pas de différence de survie. Nous pourrions dire que 20 % de gens sont sortis de l'essai, mais il faudrait supposer que les 20 % sont les mauvais pour le surrogate et les bons pour la survie. Cela me gêne toujours.

Par ailleurs, l'avènement du produit que nous avons vu juste avant, lors de la séance de mai, le KADCYLA, va changer la donne. J'ai l'impression que l'apport de ce médicament, de mon point de vue, reste insuffisant.

M^{me} SIMONIN.- Dire que les diarrhées vont céder à un traitement de loperamide, je ne suis pas persuadée. Cela va peut-être atténuer, mais il y a peut-être des séquelles derrière. Quelqu'un avec autant de diarrhées n'a pas de vie. Et dire que c'est réversible, ce n'est pas une affirmation

que je considérerais acquise. Il faudrait voir les séquelles des événements indésirables de ce traitement. Je suis réservée également sur le traitement.

M. le D^r BLONDON.- C'était là-dessus que je voulais rebondir. Nous sommes face à un traitement adjuvant. Nous savons que pour un bénéfice putatif chez quelques pour cent des patientes nous exposons la totalité de la population traitée à des effets secondaires. Les effets secondaires digestifs ne sont pas marginaux. 98 % des patientes sont exposées à des diarrhées dont au moins la moitié est de grade III ou plus.

Je suis surpris que l'affirmation que l'opéramide puisse rendre service. Dans le dossier, il me semble qu'il y avait une étude en stratégie pour limiter les effets secondaires qui avait testé trois traitements antidiarrhéiques différents et l'étude montrait qu'il n'y avait pas d'impact sur la diarrhée.

Je suis surpris par les affirmations de l'expert sur le fait que l'opéramide permet d'arrêter la diarrhée au bout de 15 jours. Le lopéramide, c'est un antidiarrhéique de type moteur d'effet rapide et transitoire. Nous sommes extrêmement surpris qu'il ait un effet rémanent.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord sur ce que vous avez conclu. Les événements indésirables ce n'est pas anodin pour un traitement adjuvant dont les effets bénéfiques restent à mesurer avec un critère de substitution qui ne semble pas se confirmer. Je suis assez mitigé dans mon jugement. Nous passons au vote si vous voulez bien. Nous commençons par le SMR suffisant ou non. Elisabeth, c'est SMR, oui ou non ?

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- C'est : pour ou contre ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Êtes-vous pour le maintien de cet avis, soit un SMR insuffisant, ou contre ? Nous irons sur le crantage du SMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Pour ou contre le maintien de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 19 voix

Contre : 1 voix

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci.

Nous pouvons adopter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. Il n'y a pas de modification. Peut-être que nous pourrions, au regard de vos discussions, rajouter (je ne sais pas ce qu'en pensent Julien et Patrick) que malgré l'intérêt du critère de jugement iDFS, il n'y a pas de démonstration de gain en OS, ce qui

contribue aux difficultés à quantifier l'efficacité du médicament, pour faire apparaître le caractère potentiellement pertinent de l'iDFS.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonne idée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une proposition. Je regarde l'adéquation du projet d'avis avec vos discussions. Nous ajoutons cette notion dans le résumé et discussion.

Nous proposons d'adopter sur place, si personne n'est contre.

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