



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. ENHERTU – Inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous voyons aujourd'hui une demande d'inscription sur la liste collectivités d'ENHERTU, qui est le trastuzumab déruxtécane. C'est dans une indication dans le cancer du sein métastatique ou localement avancé, avec HER2 positif et chez des patients qui étaient préalablement traités par au moins deux lignes de traitement par anti-HER2.

L'AMM d'ENHERTU, fondée sur une phase 2 non comparative, est conditionnelle à la soumission des données d'une phase 3 comparative versus un traitement actif qui est déjà en cours. Les données devront être soumises à l'EMA au plus tard en mars 2022.

Puisque nous parlons d'études en cours, il y a cette étude de phase 3 comparative versus le trastuzumab-capécitabine ou lapatinib-capécitabine. C'est la même ligne de traitement que l'indication revendiquée aujourd'hui.

Il y a également une deuxième étude de phase 3 en cours dont les résultats, notamment pour la PFS, le critère principal, devraient être soumis au troisième trimestre 2021. Cette deuxième étude de phase 3 en cours compare l'ENHERTU au KADCYLA, un traitement qui est déjà dans la stratégie thérapeutique.

Pour le dossier actuel, la firme a déposé les résultats de l'étude de phase 2 non comparative qui s'appelle DESTINY-BREAST 01. Cette étude de phase 2 non comparative a un double objectif. Le premier est la recherche de doses, suivie d'une évaluation de l'effet du traitement. Pour rappel sur la molécule d'ENHERTU, elle se compose d'un anticorps monoclonal que nous connaissons, le trastuzumab qui est déjà utilisé dans le cancer du sein notamment, qui cible HER2. Il est couplé à un cytotoxique, le déruxtécane, qui est un dérivé de l'irinotécane. Voilà la composition de la molécule.

Le dossier est donc fondé sur cette phase 2 non comparative et la firme a également déposé dans le dossier des résultats de comparaisons indirectes qu'elle a réalisées, soit versus une cohorte issue de la cohorte ESME, soit par une deuxième comparaison indirecte à partir des données de cette phase 2 aux données de la littérature.

Pour la partie comparaison indirecte, nous avons sollicité Sylvie Chevret, qui a fourni un rapport que vous avez reçu. Pour la partie clinique et la place dans la stratégie thérapeutique, nous avons sollicité Julien Péron, qui vous a transmis également son rapport.

La firme sollicite un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et un ISP. Voilà le contenu du dossier. Je vais laisser la parole aux experts pour revenir sur les résultats, notamment de la phase 2.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je me demandais s'il ne serait pas mieux que je passe en

seconde.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, il n'y a pas de problème. Julien ?

Julien Péron, membre de la CT.- Nous évaluons le trastuzumab déruxtécane en monothérapie dans le cancer du sein HER2 positif avancé ou métastatique prétraité par deux lignes de traitement anti-HER2. Cela ressemble beaucoup à une évaluation d'accès précoce, pour un médicament qui a déjà été évalué par l'ANSM et qui est disponible en ATU de cohorte et maintenant en post-ATU, et qui a eu une AMM conditionnelle sur des données de phase 2, sachant que les données de phase 3 sont attendues tout prochainement. Elles sont attendues en fin d'année pour l'une des études, celle qui est contre le trastuzumab emtansine, dans la ligne d'avant, et dans un peu moins d'un an pour la deuxième étude. Ces deux études de phase 3 ont terminé leurs inclusions depuis maintenant quelques mois.

Je donne quelques éléments sur la maladie, le cancer du sein. Elle est évidemment très fréquente, elle représente 30 % des cancers de la femme. Néanmoins, la population d'intérêt ici n'est pas si large que cela parce que seulement une minorité des patients qui ont un cancer du sein atteignent le stade métastatique, heureusement. Environ 20 % sont HER2 positifs et il y a un taux d'attrition d'environ 10 % par ligne, ce qui fait que quand on est en troisième ligne on a 10 % supplémentaires de patients qui ne sont pas éligibles à une ligne de traitement complémentaire.

De façon schématique, la stratégie de traitement actuelle du cancer du sein métastatique HER2+ est en premier l'association de deux anti-HER2, qui sont le trastuzumab plus le pertuzumab, donc le PERJETA, associé à un taxane, plutôt le DOCETAXEL ou le PACLITAXEL en cas de contre-indication au DOCETAXEL.

En deuxième ligne, la stratégie de traitement de référence est un autre anticorps conjugué que celui que nous évaluons ici, le trastuzumab emtansine, le KADCYLA. En troisième ligne de traitement, après progression sous les deux lignes citées précédemment, la stratégie est beaucoup moins univoque et le traitement repose sur l'association d'un anti-HER2, le plus souvent le trastuzumab ou le lapatinib, donc un traitement anti-HER2 oral, et d'une chimiothérapie. Il y a un panel de chimiothérapies disponibles, en sachant que le traitement par capécitabine plus lapatinib ou trastuzumab est en règle générale considéré comme un bon traitement de référence, notamment dans les essais cliniques pour les bras contrôle dans cette situation.

Pour avoir une idée des performances attendues de ce traitement par capécitabine plus anti-HER2 chez des patients prétraités ayant déjà reçu du pertuzumab et du trastuzumab emtansine, on dispose des données d'un autre essai qui est HER2CLIMB, dont nous allons d'ailleurs parler un peu après, où le bras de référence était cette association capécitabine - trastuzumab, et où l'on trouvait une médiane de survie sans progression de 5,6 mois et des taux de réponse autour de 22,8 %. En troisième ligne de traitement, l'efficacité thérapeutique peut être qualifiée de modeste.

Il est à noter que l'évaluation actuelle est réalisée dans le contexte de l'arrivée concomitante du tucatinib, encore un autre anti-HER2, cette fois-ci par voie orale, utilisé en association au trastuzumab et à la capécitabine, et qui a montré dans le fameux essai HER2CLIMB un

bénéfice en survie sans progression, cette fois-ci dans une phase 3 randomisée avec un hazard ratio à 0,54, et en survie globale. Ce n'est pas le sujet, mais sachez que dans le paysage de la même indication que celle que nous évaluons ici, il y a en parallèle pour bientôt l'arrivée du tucatinib, qui est actuellement disponible en ATU.

Il est à noter également pour le paysage de la maladie que le cancer du sein HER2 positif a une spécificité qui réside dans le neurotropisme de ces cancers, avec un développement fréquent de métastases cérébrales. Dans le registre américain qui s'intéressait à la question, 37 % des patients développaient des métastases cérébrales. Il y a un problème de diffusion intracérébrale des anticorps monoclonaux avec une barrière hématoencéphalique qui est rompue en cas de grosses métastases cérébrales, mais l'utilisation des anticorps reste problématique du fait du neurotropisme cérébral.

Cette fois-ci, nous utilisons le trastuzumab déruxtécane, qui est un anticorps conjugué à un anti-HER2 qui associe donc le trastuzumab, auquel est accroché un inhibiteur de topoisomérases I de type irinotécane.

Nous disposons pour l'instant uniquement des données de l'étude DESTINY-BREAST 01, une étude de phase 2 multicentrique, non comparative. Cette étude a été réalisée en deux parties, avec une première partie de recherche de dose que nous n'allons pas trop aborder ici, et ensuite une étude d'expansion de cohorte à partir de la dose sélectionnée, qui était de 5,4 milligrammes par kilogramme. Il est à noter que les patientes incluses dans l'étude devaient avoir progressé sous trastuzumab emtansine sauf pour une toute petite sous-cohorte de 4 patientes, puisque l'étude avait été composée de plusieurs sous-cohortes, et les patientes ne devaient pas avoir de métastases cérébrales symptomatiques ou évolutives. Cela veut dire qu'elles pouvaient avoir des métastases cérébrales mais qu'il fallait qu'elles soient contrôlées. Les patientes ne devaient pas non plus avoir d'antécédent de pneumopathie interstitielle. Nous y reviendrons sur la partie tolérance.

Le critère de jugement principal de la partie phase 2 de l'étude était le taux de réponse objective parmi les patientes traitées à la dose recommandée de 5,4 milligrammes par kilogramme. Ce critère était évalué par un comité de lecture indépendant. La survie globale, la survie sans progression, la durée de réponse et le taux de bénéfice clinique étaient des critères secondaires descriptifs.

Au final, l'essai a recruté un certain nombre de patientes, un peu plus que prévu d'ailleurs, 253 patientes dont 184 traitées à la dose recommandée de 5,4 milligrammes par kilogramme, et 178 patientes analysables pour la réponse tumorale. Cela reste donc une cohorte non comparative mais confortable de patientes. L'analyse principale a été réalisée après un suivi médian de 7 mois, donc une période courte, mais nous disposons d'une analyse complémentaire avec un suivi médian de 20,5 mois, ce qui n'est donc pas si mal.

Les patientes incluses étaient relativement jeunes mais c'est relativement classique dans les essais sur ce type de tumeur. Elles étaient un peu jeunes par rapport à la pratique. Il n'y avait que des patientes, toutes en bon état général, et seulement 13 % qui avaient des métastases cérébrales, toutes non symptomatiques et contrôlées.

Toutes avaient reçu préalablement du trastuzumab et du TDM-1, et pour 66 % du

pertuzumab. En réalité, la majorité des patientes avaient reçu 5 lignes de traitement antérieures ou plus, avec une médiane à 6 lignes antérieures. Nous pouvons donc considérer qu'il s'agissait d'une population de patientes lourdement prétraitées, comme on peut s'y attendre dans ce type d'étude de phase 2.

Pour l'efficacité, il y a un taux de réponse objective absolument remarquable de 60,3 %, ce qui explique d'ailleurs l'accès précoce à la molécule. Ce sont des analyses très exploratoires, mais aucun sous-groupe ne semblait se différencier notablement, notamment les patientes prétraitées par pertuzumab et celles ayant reçu plus de 3 lignes de traitement au préalable. Ce qui est également non comparatif mais remarquable et très encourageant, c'est qu'après un suivi médian de 20,5 mois, lors de l'analyse complémentaire, la médiane de survie sans progression était de 19,4 mois, donc bien plus importante qu'attendu avec les traitements comparateurs imaginables. La médiane de survie globale était de 24,5 mois, mais elle est à interpréter avec précaution parce qu'au final très peu de patientes étaient suivies plus de 24 mois. L'estimation de la médiane est donc difficile à interpréter.

Ont été versées au dossier des données de comparaison indirectes, avec à la fois des données de vie réelle, donc à partir de la cohorte française de la base ESMO des centres anticancéreux, avec un appariement par un score de propension. De façon attendue, ces comparaisons indirectes suggèrent une réduction importante du risque de progression, donc une amélioration de la survie sans progression. De façon que je trouve intéressante, même si nous nous y attendions, une revue de littérature assez extensive a été réalisée cette fois-ci non pas sur des données individuelles mais sur des données publiées, et celle-ci évoque une supériorité des résultats observés en survie sans progression et en survie globale par rapport à tout ce qui avait été antérieurement publié. Une ATU a été réalisée et a beaucoup recruté, ce qui démontre l'attrait de la communauté oncologique et des patientes pour cette nouvelle molécule, avec plus de 350 ATU délivrées. Il y a assez peu de données disponibles, notamment d'efficacité, à partir de ces données d'ATU.

Au niveau de la tolérance, il y a quand même un petit warning. La proportion d'arrêts de traitement pour événement indésirable était de 18 % et le taux de réductions de dose de 21,2 %. Parmi les événements indésirables fréquents, si nous faisons une comparaison indirecte par rapport à ce que nous aurions utilisé comme alternative, c'est plutôt bien. Il y a néanmoins des nausées et des vomissements, de la fatigue, souvent de faible grade et surtout lors des premiers cycles. Il y a une alopecie chez la moitié des patientes, donc pas systématique. C'est une alopecie le plus souvent partielle, chez la moitié des patientes. Une toxicité hématologique et une augmentation des transaminases étaient également rapportées, le plus souvent de grade 1 ou 2. En gros, c'est un profil de toxicité qui rappelle celui des chimiothérapies cytotoxiques, mais probablement plutôt meilleur que celui des chimiothérapies cytotoxiques classiques.

Par contre, un problème assez spécifique est celui des pneumopathies interstitielles, qui étaient retrouvées et décrites chez 15 % des patientes, soient 30 patientes, ce qui est important. 5 patientes sont décédées d'une pneumopathie interstitielle considérée comme liée au traitement. Ces pneumopathies étaient souvent d'évolution favorable sous traitement notamment corticoïde, mais c'est un point de vigilance important avec ce médicament.

En conclusion, je parle plus de présomption de bénéfice du trastuzumab déruxtécane que de

réelle démonstration de son bénéfice par rapport aux alternatives importantes, mais il est vrai que les taux de réponse rapportés dans cette étude de phase 2 sont assez conséquents en termes de nombre de patients, et les courbes de survie sans progression sont très nettement supérieures à ce que l'on pouvait attendre chez cette population lourdement prétraitée. C'est donc très encourageant.

La toxicité est non négligeable, avec un risque de pneumopathies interstitielles qui est maintenant bien connu et diffusé, avec des recommandations particulières de surveillance et de prise en charge qui sont maintenant disponibles, mais c'est un traitement qui a sa toxicité.

Pour ma proposition, le SMR ne peut évidemment qu'être conditionnel dans ce contexte, surtout que nous allons très prochainement devoir réévaluer ce médicament à la lumière de données plus solides et de données de phase 3. Concernant l'ASMR, la quantification de l'effet et la pertinence clinique de cet effet sont excellentes, même si cela reste une présomption. Disons donc que la qualité de la démonstration de cet essai est médiocre, puisque seules les données de phase 2 sont disponibles. Je proposerais une ASMR IV mais je ne suis pas à l'aise pour me positionner sur ce dossier, par rapport à des dossiers où nous disposons de données de phase 3 un peu plus solides.

En tout cas, il me semble qu'il sera important de réévaluer assez rapidement ce traitement, à la hausse ou à la baisse, une fois que seront disponibles, dans un an, les données de phase 3. Il me semble enfin qu'il n'y a pas d'ISP selon la doctrine, puisque la prévalence est faible même si nous sommes dans le cancer du sein, du fait que nous soyons dans un sous-groupe de sous-groupe. En plus, le bénéfice en mortalité n'est clairement pas démontré.

Pierre Cochat, le Président.- Par contre, je pense que si nous donnons un SMR conditionnel nous sommes obligés de faire une ASMR V, Mathilde. Non ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait. C'est votre doctrine. Le SMR conditionnel fait que vous avez des difficultés pour qualifier ce que cela apporte de plus. Vous le mettez au remboursement pour éviter la perte de chances vis-à-vis du patient, mais en tout cas en termes d'ASMR il y a des difficultés à quantifier l'intérêt supplémentaire par rapport à la stratégie actuelle, donc par défaut c'est du niveau V.

Julien Péron, membre de la CT.- Cela me va très bien. Je réévalue ma proposition à la lumière de cette information.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai été sollicitée sur les comparaisons indirectes mais je voulais quand même ajouter une petite couche méthodologique sur ce qui vient d'être dit. Ce qui m'a frappée, c'est la juxtaposition des deux courbes de PFS et de survie. En définitive, je ne sais pas si vous les avez regardées, mais il y a beaucoup de censures qui sont d'ailleurs un peu séquentielles sur la PFS. Ce qui n'a pas été dit, c'est que la progression nécessitait des critères radiologiques. Or, il est dit dans le texte que certaines femmes n'avaient pas de mesure radiologique de la tumeur à l'inclusion. Il y en a 14 pour lesquelles nous ne savons pas trop comment elles ont été traitées.

Ce qui m'inquiète, c'est que quand je regarde la courbe de survie, les censures sont vraiment toutes tardives. Contrairement à ce qui a été dit je pense qu'en définitive la médiane n'est pas si mauvaise, parce que même s'il n'y a plus grand monde au niveau de la médiane, nous voyons bien que toutes les censures sont en fin de courbe, alors que quand vous regardez la PFS les censures ne sont pas en fin de courbe, ce qui est très étonnant. Cela suggère qu'ils ont censuré les femmes qui n'avaient pas de radiologie, mais beaucoup plus tôt que leur délai de participation. Je trouve cela incohérent et cela me pose question. Du coup, je me suis demandée s'il ne pouvait pas y avoir un biais d'attrition dans cette mesure de délai de progression, qui pourrait expliquer pourquoi vous le trouvez si bon et exceptionnel. En effet, en définitive, si chaque fois qu'il y a des petites croix on récupère des données et ce sont des événements, la courbe va changer d'allure. C'était le premier point.

Concernant la partie que vous m'avez demandée d'examiner sur les comparaisons indirectes, je ne sais pas si vous le savez mais il y a deux grands types de comparaisons indirectes selon que l'on dispose ou non de données individuelles pour le groupe contrôle auquel on veut se confronter. Là, ce qui est très étonnant, c'est que pour la première comparaison qui a été faite sur la cohorte ESME, ils ont fait un score de propension mais ensuite ils n'ont utilisé que les données du groupe contrôle. C'est-à-dire qu'ils se sont arrêtés en cours de route et ils n'ont utilisé que les données agrégées de l'analyse de propension. Je n'avais jamais vu cela. Je crois que c'est une cohorte d'Unicancer. C'est comme si on ne leur avait pas donné l'autorisation, ou comme s'ils n'avaient pas financé une analyse de score de propension jusqu'au bout, je ne sais pas.

Quitte à faire un score et à appairer les gens, je ne vois pas pourquoi ils se sont arrêtés en cours de route sur cette première cohorte. Du coup, ils font des comparaisons indirectes sur données agrégées, c'est-à-dire à partir de données de médianes, de moyennes sur les caractéristiques initiales, et ce sont bien sûr des méthodes assujetties à la disponibilité de ces mesures sur des facteurs de confusion dans la maladie. Ils n'en retiennent que quelques-uns et je ne sais pas si les experts peuvent penser que certaines ont été omises, parce que toutes ces méthodes reposent sur le fait qu'il n'y a pas de facteur de confusion non mesuré, et qu'en plus les populations sont échangeables au départ, c'est-à-dire qu'elles sont relativement proches. Sinon, bien sûr, si vous comparez une population de pronostic plus avancé, il est facile de montrer une différence. Je pense donc que nous ne pouvons pas en dire grand-chose à cause de ces critiques. Cela m'intéresse de savoir si vous avez compris ce qu'étaient devenues les malades sans radiologie pour la mesure de la PFS.

Pierre Cochat, le Président.- Veux-tu répondre à cela, Julien ?

Julien Péron, membre de la CT.- Très honnêtement, je ne sais pas en détail à quoi correspond chaque point de censure. Ce que j'imagine, c'est que chez une certaine proportion cela correspond à des changements de traitement en l'absence de démonstration de la progression. Je l'imagine, mais je ne le sais pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- À ce moment-là, pourquoi ne les a-t-on pas aussi censurées des courbes de survie ? C'est vraiment très étonnant.

Julien Péron, membre de la CT.- Le fait de ne pas les censurer de la courbe de survie est relativement classique dans ces situations. Ce sont aussi les recommandations de la FDA,

d'ailleurs.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais je pense que c'est aussi une recommandation de ne pas les censurer de la courbe de progression de PFS.

Julien Péron, membre de la CT.- Si, ce sont les recommandations de la FDA de les censurer de la courbe de PFS.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ah bon ? Je trouve cela étonnant.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise, tu avais un commentaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Je suis assez surprise par ce dossier parce que nous sommes à la commission de transparence et nous ne sommes pas à la commission d'accès précoce. Or, nous nous trouvons avec une AMM conditionnelle, une étude de phase 2 avec toutes les réserves méthodologiques qui ont été soulignées par Julien et surtout par Sylvie. Il n'y a pas de comparaison au médicament de référence et personne ne peut savoir si oui ou non il y a une perte de chances pour les patients. D'après Sylvie, les chiffres qui nous sont donnés peuvent être interprétés de façon plus précautionneuse. Les pneumopathies interstitielles sont manifestement présentes et ont conduit à la mort d'un certain nombre de patientes. Si ce dossier était en accès précoce, je pense que nous pourrions l'examiner et probablement donner la possibilité de continuer, d'autant qu'une phase 3 est attendue pour dans un an, mais à la commission de transparence pour le faire prendre en charge par la solidarité nationale, pour moi la réponse est non. C'est un SMR insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis d'accord avec l'argumentaire de Françoise. C'est vrai que nous sommes un peu en position difficile. Par contre, je ne suis pas obligatoirement d'accord avec sa conclusion. Nous sommes typiquement dans le pari que ce que nous aurons en 2022 sera positif pour confirmer éventuellement la position que nous prendrions aujourd'hui.

Je voulais quand même interroger Julien sur le problème de la toxicité, parce qu'il y a plus de 18 % d'arrêts de traitement à cause de la toxicité. Cela me paraît beaucoup. Il y en a 61 % de grade supérieur ou égal à 3. C'est une maladie mortelle, les cancérologues savent gérer tous les effets secondaires y compris dans les grades les plus élevés, mais dans la mesure où nous partons sur du conditionnel, le risque n'est pas mince et le bénéfice n'est pas démontré.

Je ne sais vraiment pas ce que je vais voter, même si comme tu l'as dit l'ATU a réuni beaucoup de demandes et les praticiens sont demandeurs, mais les praticiens sont toujours demandeurs de nouveaux traitements donc il y a un biais évident. Je trouve que c'est un dossier franchement très difficile à juger. Avec cette AMM conditionnelle, et alors que les données matures vont arriver dans un an, je trouve que l'on joue un peu avec le feu là-dessus.

Julien Péron, membre de la CT.- Ce que je peux répondre est à la mesure de ce que j'ai à disposition. Premièrement, je suis d'accord sur le fait que je préférerais ne pas faire cette évaluation. En gros, je me suis mis dans la position d'une évaluation d'accès précoce et pas du tout dans celle d'une évaluation définitive, parce que nous la ferons l'an prochain.

Pour la problématique des pneumopathies, qui est une vraie problématique, j'ai eu accès, mais cela reste informel, à une information selon laquelle il y en aurait moins, en tout cas de grade élevé, dans les essais de phase 3 du fait que le warning a été mis et que maintenant qu'un scanner est réalisé à la moindre toux, que l'on arrête le traitement et qu'on introduit de façon précoce le traitement par corticoïde dès l'apparition d'une pneumopathie interstitielle même infraclinique, cela a amélioré un peu les choses. Tout cela est très spéculatif et nous verrons l'an prochain.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous ne sommes pas là pour juger des bruits de couloir.

Julien Péron, membre de la CT.- Exactement, c'est un bruit de couloir.

Bernard Guillot, membre de la CT.- On fait quand même prendre des risques qui ne sont pas négligeables, même si encore une fois on est en cancérologie, avec un bénéfice qui n'est absolument pas démontré. Nous savons très bien que les taux de réponse ne sont pas prédictifs des survies. Encore une fois, c'est un très mauvais cadeau de SMA.

Julien Péron, membre de la CT.- Je suis d'accord avec le fait que j'aurais préféré qu'il n'y ait pas d'AMM, pas même conditionnelle, et que nous restions sur la procédure d'ATU, mais disons que maintenant que nous sommes dans cette situation, nous nous intéressons à des patientes après deux lignes. Après, on pourrait demander si c'est après deux lignes ou après trois lignes que cela devient vraiment désespéré, en tout cas, après deux lignes les traitements standards sont clairement non satisfaisants. Nous avons un traitement qui a 70 % de taux de réponse avec des réponses prolongées. Nous n'avons pas de données comparatives de démonstration, mais nous sommes vraiment dans le cadre du pari, certes, mais du pari à faible risque sur le fait que le traitement ait un bénéfice.

Bernard Guillot, membre de la CT.- En tout dernier recours.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, c'est cela. De toute façon, c'est une fois que l'on n'a plus de traitement standard. Nous avons plein de lignes de traitement standard, et c'est une fois que l'on n'a plus de traitement standard considéré comme efficace.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Est-ce que plutôt qu'en deuxième ligne de traitement, comme le fait l'AMM, il ne faudrait pas le mettre en dernière ligne thérapeutique pour que l'on ait vraiment épuisé tout ce qui est évalué et validé avant d'utiliser cela ?

Julien Péron, membre de la CT.- Le truc, c'est que nous n'avons en réalité pas grand-chose de valide de façon formelle avec des données de phase 3 démontrant une supériorité. Par exemple, nous avons 7 ou 8 lignes de traitement avec toutes les chimiothérapies traditionnellement utilisées dans le cancer du sein, mais nous savons que les résultats thérapeutiques de la septième ligne sont très mauvais. Quand on dit cela, je ne sais pas exactement à quoi correspond la dernière ligne. On peut dire « en l'absence de traitement standard satisfaisant », mais c'est un peu subjectif.

Bernard Guillot, membre de la CT.- D'accord. Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'avais juste deux questions. Je suis d'accord sur les conclusions de Julien. Je trouve que le dossier est ce qu'il est, c'est un peu précoce, mais les résultats sont quand même prometteurs. Ce n'est pas une petite série. Ce sont quand même 187 patients. Nous ne sommes pas dans les trucs avec 30 ou 40 patients, mais il y a des réserves à faire. J'avais des questions sur la tolérance mais elles ont déjà été évoquées par Bernard donc je ne vais pas revenir dessus.

J'avais une question sur le médicament en lui-même. Finalement, c'est une combinaison entre du trastuzumab et un analogue de l'irinotécan. L'irinotécan, ce n'est quand même pas connu pour être extrêmement efficace dans le cancer du sein. D'où vient cette association ? Y a-t-il une base quelque part pour faire cela ?

Julien Péron, membre de la CT.- Il est plus cytotoxique que l'irinotécan, mais le mécanisme d'action est le même. Non, il n'y a pas de base du déruxtécan dans le cancer du sein, en tout cas pas à ma connaissance.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je crois qu'il n'y en a pas. Après, tu as dit à juste titre que les anticorps monoclonaux ne passaient pas bien la barrière hémato-encéphalique. Là, 24 patientes avaient des métastases cérébrales asymptomatiques d'après ce que tu dis. As-tu des données sur ces 24 patientes ? Y a-t-il eu une évolution dans un sens ou dans l'autre ? N'y a-t-il pas de données pour l'instant ?

Julien Péron, membre de la CT.- Ce ne sont que 24 patientes, mais l'analyse très exploratoire des sous-groupes n'évoque pas le fait que ce soit pire. Après, ce qui est très clair, c'est qu'il ne faudra pas que ce soit le traitement administré chez les patientes avec des métastases cérébrales en réévolution post-radiothérapie, ou en tout cas avec des métastases cérébrales non contrôlées, surtout dans le contexte actuel de l'arrivée du tucatinib, qui pour la première fois a, dans l'étude HER2CLIMB, autorisé l'inclusion des patientes avec des métastases cérébrales évolutives, et où pour le coup nous disposons de données d'efficacité assez remarquables en faveur du tucatinib dans une population de patientes avec des métastases cérébrales notamment évolutives.

Il y a par ailleurs la situation de la métastase contrôlée, irradiée et qui ne bouge pas, où à mon avis cela rejoint la population globale des patientes métastatiques, si ce n'est qu'il faut surveiller de façon encore plus attentive l'évolution cérébrale. Néanmoins, au niveau thérapeutique cela rejoint un peu la situation de l'absence de métastases cérébrales. Par contre, en cas de métastases cérébrales évolutives, il faut clairement préférer le tucatinib.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une question de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Julien, par rapport à ce taux de réponse de 60 %, quel ordre de grandeur attendrions-nous en troisième ligne ?

Julien Péron, membre de la CT.- Les vieilles données surestiment probablement un peu les choses. Là, nous nous intéressons à des patientes qui sont prétraitées par deux très bons traitements, c'est-à-dire de la chimiothérapie associée au trastuzumab-pertuzumab et en

deuxième ligne le trastuzumab emtansine. Du coup, avec les meilleures données que nous avons dans cette population particulière de patientes en tout cas en troisième ligne, et attention parce que là nous étions en ligne encore plus avancée, nous pouvons espérer 25 % de taux de réponse en troisième ligne. C'est issu des données de l'étude HER2CLIMB, qui correspond à peu près aux mêmes patientes, avec la remarque que dans l'étude DESTINY-BREAST 01, les patientes avaient parfois plus de 5 ou 6 lignes de traitement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ajoute que le calcul d'effectif a été basé sur un taux de réponse attendu avec ce traitement de 35 %, contre une alternative de 20 %. Ce qui m'avait frappée, c'était le différentiel entre ce qu'ils pensaient quand ils ont planifié l'étude et ce qu'ils ont observé.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, à la hausse.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Eux-mêmes l'ont planifiée en espérant 35 % de réponse. C'est pour cela qu'il y a 184 malades. Ils en avaient calculé 150, ils en ont ajouté 30, nous ne savons pas trop pourquoi. Il y a eu un amendement en cours d'étude. Une chose est sûre, les 150 malades qui étaient prévus au départ, c'était pour montrer que leur médicament faisait mieux que 20 % et ils espéraient un bénéfice de 15, et en fait ce qui a été observé est beaucoup plus grand.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Quand on regarde les courbes de PFS et de survie, apparemment il va y avoir un effet très significatif de la survie et je ne comprends pas pourquoi la PFS va être le critère principal de l'étude en cours.

Julien Péron, membre de la CT.- Si on m'en demandait mon avis, je préférerais la survie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une dernière question. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question pour Julien et peut-être aussi pour Patrick. Est-ce qu'à votre sens il y a une urgence à disposer de ce médicament ou est-ce qu'on peut se permettre d'attendre quelques mois les données de phase 3 ?

Julien Péron, membre de la CT.- Ce qui est particulier, c'est que ce traitement est déjà disponible depuis un moment dans le cadre de l'ATU, et les chiffres montrent qu'il a été adopté donc je ne sais pas si c'est exactement en ces termes que je peux répondre à la question. Au moment où il y a eu l'ATU, j'aurais clairement répondu oui, puisque nous en avions vraiment besoin, et autant nous avons des traitements qui marchent bien en première et deuxième ligne, autant ensuite les choses deviennent un peu plus compliquées.

Maintenant, nous avons en plus une alternative qui est le tucatinib. Cela dit, va rester la problématique des patientes qui progressent sous tucatinib, capécitabine, trastuzumab. Dans le contexte où d'une part nous avons l'expérience de l'ATU, et je ne connais pas de collègues qui disent qu'ils en reviennent et qu'ils ne veulent plus l'utiliser, et d'autre part où nous sommes très proches de la publication de la phase 3, à mon avis il serait difficile d'imaginer qu'on y ait eu accès, puis plus accès, et qu'on y ait de nouveau accès dans quelque temps si la phase 3 confirme.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je partage l'avis de Julien. Les données d'ATU de cohorte plaident dans ce même sens. Il y a quand même plus de 300 patients depuis le mois de septembre, donc cela correspond à une attente.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tu as bien dit qu'il y en avait un autre qui était en ATU actuellement et que nous jugerions dans quelques semaines, Julien, donc nous ne sommes pas complètement dans l'impasse.

Julien Péron, membre de la CT.- Il y aura le problème des gens qui progresseront sous tucatinib, et nous nous retrouverons donc dans la même situation. Le temps passe et cela commence à faire assez longtemps maintenant que nous avons les deux traitements.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense qu'il faut que nous passions au vote, soit nous faisons un SMR conditionnel, comme tu l'as dit, soit nous votons entre un SMR insuffisant et un SMR suffisant. Peut-être faut-il faire un vote à trois options entre SMR conditionnel, suffisant ou insuffisant ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Julien Péron, membre de la CT.- Je réponds à la question de Jean-Pierre sur la qualité de vie. Il n'y a pas de données de qualité de vie.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons donc entre un SMR conditionnel, suffisant ou insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est juste que le conditionnel est forcément suffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais il est associé à une ASMR V et nous ne voterions pas l'ASMR dans ce cas.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous devons être tous d'accord sur le SMR conditionnel, non ? Ce serait plutôt entre suffisant et insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne sais pas.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Quelqu'un s'oppose-t-il à ce que le SMR soit conditionnel s'il est jugé suffisant ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne pouvons pas faire comme cela. Nous sommes obligés de voter.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela veut dire que si c'était suffisant, ce serait conditionnel. C'est bien votre question ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela pourrait être proposé comme cela, Pierre, si tu le souhaites. C'est-à-dire qu'une fois que c'est suffisant, c'est conditionnel.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais je pense que nous risquons de revoter conditionnel ou

autre chose. Je ne sais pas si tout le monde est d'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pourrions le capter dans un second temps si le SMR est suffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Nous verrons. Nous votons entre suffisant et insuffisant, puis nous verrons, en gardant la possibilité d'un SMR suffisant conditionnel pour rassurer les hésitants.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 13 voix pour un SMR suffisant, 6 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons donc voter pour la conditionnalité et sur l'ASMR V ou autre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut aussi voter le niveau de SMR.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il faudra voter l'ISP parce qu'ils en réclament un.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord, il n'y a pas de souci. Nous commençons par dire oui ou non à l'ISP, oui ou non au conditionnel, puis le qualificatif et le niveau d'ASMR. Cela te convient, Pierre ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pourquoi votons-nous une ASMR, puisque nous avons dit que si c'était conditionnel c'était un niveau V ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est au cas où l'on ne vote pas le SMR conditionnel. Il se peut que certains votent un SMR non conditionnel.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, et je vous rappelle que ce n'est pas parce que c'est écrit dans votre doctrine que cela vous oblige. Vous pouvez voter autre chose. Cela arrive, même si c'est très rare.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous commençons par l'ISP, puis le SMR conditionnel ou non, le niveau de SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour un SMR conditionnel et 1 abstention. Nous avons 16 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR important et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour une ASMR V et 1 abstention. C'est donc bien une absence d'ISP, un SMR conditionnel modéré et une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il y a donc une clause de revoyure, puisque vous êtes sur un SMR conditionnel. J'ai cru comprendre que les données allaient arriver dans un an, donc nous pouvons peut-être demander une réévaluation dans un délai maximal de 18 mois et dès que les données seront disponibles pour le temps que vous fassiez l'évaluation et l'examen. Cela ferait sortir un avis à 18 mois à partir de celui-ci.

Julien Péron, membre de la CT.- Ce qui est particulier, c'est que l'AMM risque de changer entre temps.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons dire une réévaluation dans un délai maximum. De toute façon nous allons suivre ce qu'il se passe. Le laboratoire sera aussi tenu de nous informer sur ce qu'il se passe, ce qui n'empêche pas de le réévaluer plus tôt si vous le souhaitez. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, c'est très bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le SMR conditionnel est donc conditionné à quelque chose. C'est un SMR conditionné au dépôt des données en cours à l'EMA est-ce bien cela ?

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, c'est conditionné aux données des deux études de phase 3. Remarque, non, nous pouvons ne pas dire les deux études de phase 3.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous pouvons demander la première, celle qui va tomber au troisième trimestre 2021.

Julien Péron, membre de la CT.- Ce serait plutôt l'inverse puisque celle qui arrivera en 2021 est celle contre KADCYLA. Ce serait plutôt l'autre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je n'ai pas trop compris. Il faut que nous adaptions la réévaluation au timing de cette étude.

Sarah Koné, pour la HAS.- Cette étude arrive au plus tard en mars 2022, donc c'est toujours bon pour les 18 mois.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Parfait. Nous allons le libeller comme cela, « un SMR dont le maintien est conditionné aux résultats de l'étude », dont je n'ai plus le numéro.

Pierre Conhat, le Président.- Valérie a une remarque rapide.

Valérie Garnier, membre de la CT.- C'était juste pour compléter par une remarque, puisque je pense que c'est aussi le rôle de la commission. Nous avons trois spécialités à base de trastuzumab, avec un risque de confusion qui est d'ailleurs mis en évidence dans le PGR comme un risque potentiel important, parce qu'il y a déjà eu des antécédents de confusion entre le trastuzumab seul et KADCYLA. Au niveau du conditionnement, ou je ne sais pas à quel niveau, pouvons-nous mettre en évidence ce risque qui s'ajoute ? Si l'on considère la DCI, nous avons un risque potentiel de confusion. Je vois que Diane complète aussi. Je ne sais pas à quel niveau cela doit se trouver. Est-ce au niveau du conditionnement ? Est-ce une alerte au niveau des prescripteurs ?

Pierre Cochat, le Président.- Il faut que nous le mentionnions, oui. Nous pouvons le mentionner à la fin, mais dans ce cas il faudrait que nous le mentionnions pour tous les produits.

Valérie Garnier, membre de la CT.- Pour tous les trastuzumab ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Julien Péron, membre de la CT.- Après, ce sont des produits préparés en pharmacie centralisée.

Valérie Garnier, membre de la CT.- Oui, mais je sais qu'il y a eu des cas graves voire mortels de confusion entre trastuzumab et KADCYLA, et on augmente encore plus le risque en remettant encore dans le circuit un troisième trastuzumab. Je me posais la question de savoir s'il ne fallait pas mettre un petit warning là-dessus quelque part.

Julien Péron, membre de la CT.- Le patient ne voit jamais le conditionnement.

Diane Braguer, membre de la CT.- Oui, mais je confirme qu'il faut quand même mettre une alerte, parce que dans les logiciels et les prescriptions c'est souvent en DCI. L'erreur est vite faite. D'ailleurs, il y a eu des cas signalés. Quelque part, il faut que nous le notions.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être mettre dans votre partie recommandations que vous alertez sur de nombreuses DCI à base de trastuzumab, ce qui majore le risque d'erreurs, et que vous appelez à la vigilance en particulier des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur qui reconstituent ces médicaments.

Diane Braguer, membre de la CT.- D'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela convient-il au chef de projet ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est clair.