



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 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. TUKYSA – Examen – Inscription

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

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'inscription de TUKYSA. C'est du tucatinib. La demande d'inscription porte sur les deux listes, la liste des spécialités agréées aux collectivités et la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

L'indication proposée pour TUKYSA, c'est en association avec le trastuzumab et la capécitabine pour le traitement des patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif, localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment au moins deux traitements anti-HER2.

Je dis quelques mots sur le mécanisme d'action. TUKYSA est un inhibiteur sélectif du domaine intracellulaire de la tyrosine kinase des récepteurs HER2. C'est un traitement par voie orale, sous forme de comprimés pelliculés.

Je vous rappelle que vous avez vu récemment un autre anti-HER2, la spécialité ENHERTU, trastuzumab-déruxécane, qui est en cours d'évaluation dans une indication similaire. Je vous précise que nous n'avons reçu aucune contribution d'association de patients pour ce médicament, que l'expertise du dossier a été réalisée par le Docteur Clémence Basse et par le Professeur Sylvie Chevret pour la partie méthodologie.

Vous avez pu prendre connaissance de son rapport écrit. Je vous précise également, comme cela est indiqué dans le DP, que le médicament était disponible en ATU nominative puis en ATU de cohorte. Malheureusement nous ne disposons pas de rapport clinique sur les ATU pour cet examen. Le rapport est seulement attendu pour fin juin.

Je cède la parole à Clémence Basse, qui va vous présenter les données.

Clémence Basse, membre de la CT.- J'ai préparé un PowerPoint pour faciliter la compréhension. Je vais vous présenter le dossier que l'on m'a proposé de travailler, le dossier de TUKYSA, tucatinib. L'objet de la demande est une première inscription sur les listes suite à une AMM obtenue en février 2021, donc récemment. Il y avait eu auparavant une ATU nominative et de cohorte.

Le tucatinib, dans son AMM, est indiqué en association avec le trastuzumab et la capécitabine chez les patients adultes ayant un cancer du sein HER2+ localement avancé non résécable ou métastatique, y compris avec des métastases cérébrales — et c'est important —, ayant progressé après deux lignes de traitement anti-HER2. Ce traitement se positionne donc en troisième ligne, après deux anti-HER2, lorsque c'est localement avancé et non résécable, ou métastatique.

Le laboratoire revendique un intérêt de santé publique, un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Je fais un rappel sur la prise en charge du cancer du sein HER2+. Voici les recommandations en matière de traitements à ce stade de la maladie. Lorsque le patient ou la patiente a un cancer du sein HER2+ non résécable, avancé ou métastatique, en première ligne on proposera un double blocage HER2 par le trastuzumab-pertuzumab associé à une chimiothérapie, puis maintenance par ce double blocage. En deuxième ligne, il est recommandé le TDM1, le trastuzumab emtansine, et en troisième ligne il y a plusieurs possibilités. Ce que j'ai mis en rouge, donc le trastuzumab plus capécitabine, c'est le bras contrôle qui a été retenu dans l'étude dont je vais vous présenter les données. C'est un comparateur actif cliniquement pertinent, car utilisé en pratique et reconnu de façon internationale.

Les autres possibilités, en troisième ligne métastatique, sont le TDM1 si on ne l'a pas reçu auparavant, une association de chimiothérapie au trastuzumab, le ENHERTU, dont nous avons déjà discuté en commission de transparence le 5 mai dernier, et des associations avec le lapatinib, trastuzumab ou lapatinib-capécitabine. Je vous reparlerai de tout cela en fin de présentation.

Le contexte, ce sont les patients qui ont un cancer du sein. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, la première cause de décès chez la femme. Dans 20 % des cas, les patients ont un cancer du sein HER2+. C'est un marqueur d'agressivité accrue de la tumeur lorsque HER2 est exprimé. Bien sûr, l'arrivée des traitements anti-HER2 a permis de vraiment modifier le pronostic de ces patientes. Il y a plusieurs molécules anti-HER2 qui sont arrivées, et qui ont permis d'améliorer la santé de ces patients. Cependant, il y a des mécanismes de résistance sous anti-HER2 et la survie de ces patientes reste limitée. Cela reste une maladie mortelle. Le tucatinib est un TKI, un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible HER2, sous forme de comprimés, à 300 milligrammes matin et soir.

Je vous présente ici les données de l'essai HER2CLIMB. C'est un essai de phase 2, de supériorité, randomisé, contrôlé versus comparateur actif, qui est trastuzumab-capécitabine, dont je vous ai parlé juste avant, associé à du placebo, et le bras expérimental comportait donc le tucatinib, le traitement dont nous parlons aujourd'hui, plus trastuzumab, plus capécitabine. Il y a eu plusieurs amendements qui ont modifié cet essai de phase 2. Cela n'a pas été clairement étiqueté comme un essai de phase 3, mais ce sont des données qui s'apparentent à un essai contrôlé versus comparateur actif, qui permettent d'avoir des données sur l'efficacité et la tolérance du traitement. Le professeur Chevret nous fera un point sur l'analyse statistique.

Je rappelle les critères d'inclusion. Ce sont des patientes HER2+, au stade avancé ou métastatique, et qui avaient reçu du trastuzumab-pertuzumab, donc le double blocage, qui est la référence de la première ligne, et du TDM1. Clairement, toutes ces patientes étaient au moins en troisième ligne. Bien sûr, les métastases cérébrales étaient autorisées, c'est important, et si elles faisaient plus de 2 centimètres il fallait qu'elles aient été traitées.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Les critères de jugement secondaires étaient au nombre de trois, avec une analyse statistique qui était bien prédéfinie avant l'obtention des résultats. Ces critères de jugement secondaires étaient d'une part la survie globale, en deuxième la survie sans progression dans le sous-groupe des patients avec des métastases cérébrales, avec un vrai intérêt de savoir ce qu'il se passe chez les patients

avec des métastases cérébrales à l'inclusion, et un troisième critère de jugement secondaire, le taux de réponse objective.

S'agissant des résultats importants, vous avez à gauche le bras expérimental avec le tucatinib et à droite le bras contrôle, donc placebo plus trastuzumab-capécitabine, le comparateur cliniquement pertinent. Les deux groupes étaient comparables, avec un âge médian de 55 ans environ, en bon état général. Les patientes étaient toutes métastatiques à l'entrée. Concernant les métastases cérébrales, nous voyons que quasiment la moitié des patientes avaient des métastases cérébrales dans cet essai. Je ne vous l'ai pas dit, mais elles avaient toutes reçu le double blocage et le TDM1.

Voici les résultats du critère de jugement principal, qui était la survie sans progression. On se rend compte que dans le bras expérimental, la survie sans progression était de 7,6 mois avec le tucatinib, versus 5,6 mois, ce qui est statistiquement significatif. Vous avez ici la courbe de survie sans progression et nous voyons la différence entre les deux courbes.

Concernant les critères de jugement secondaires, toujours dans ma colonne de gauche avec les critères dans le bras expérimental avec le tucatinib, la médiane de survie globale était de 21,9 mois versus 17,4 mois dans le bras standard. C'est encore une fois un résultat statistiquement significatif. Le deuxième critère de jugement secondaire était la médiane de survie sans progression dans le sous-groupe des patientes avec des métastases cérébrales, et là encore nous avons une médiane de survie sans progression de 7,6 mois versus 5,4 mois, ce qui était significatif. Le taux de réponse objective est de 40,6 % versus 22,8 %.

Concernant la tolérance, bien sûr nous avons quand même noté de légères différences de tolérance entre le bras expérimental et le bras standard, surtout les diarrhées tous grades confondus, avec 80 % de diarrhées. La diarrhée est donc attendue sous tucatinib-trastuzumab-capécitabine. Elle était de 53 % dans le bras trastuzumab-capécitabine. Il y a donc plus de diarrhées dans le bras expérimental avec le tucatinib. Concernant le syndrome main-pied, qui est fréquemment rencontré, avec 53,3 % des cas dans le bras contrôle trastuzumab-capécitabine, il montait jusqu'à 64 %. Il y a donc un peu plus de syndromes main-pied. On sait prendre en charge en routine les diarrhées et les syndromes main-pied. On a déjà l'habitude, avec l'association trastuzumab-capécitabine. Il y avait de la fatigue dans un peu moins de la moitié des cas. Il faut noter une cytolyse hépatique dans 20 % des cas.

Je vous ai parlé d'événements indésirables tous grades confondus. Concernant les événements indésirables de grade 3, on se rend compte qu'il y avait des diarrhées dans 13 % des cas dans le bras tucatinib avec un grade supérieur 3, versus 8 % des cas. Le syndrome main-pied est à 13 % des cas avec le tucatinib versus 9 % des cas, donc une toxicité relativement acceptable et tolérable, et que l'on a l'habitude de prendre en charge en pratique. Les modifications de dose en cours de traitement étaient de 50 % avec le tucatinib et de 41 % dans le bras contrôle. Il y a donc des modifications de dose. Quand la toxicité est trop importante on baisse les doses. Dans 5,7 % des cas, on a dû arrêter le traitement pour toxicité dans le bras tucatinib, versus 3 % dans le bras standard, ce qui reste acceptable et habituel.

Pour refaire un peu le point, je reviens sur une image que je vous ai montrée au début. En troisième ligne et plus, le bras standard trastuzumab-capécitabine est un comparateur qui

pour moi a été bien choisi, car on l'utilise en routine en troisième ligne et plus. Il est vrai que nous avons parlé récemment d'ENHERTU lors de la commission de la transparence du 5 mai. Je vous dirai ensuite ce que nous avons rendu comme décision, mais c'est un médicament qui a aussi été évalué à ce stade de la maladie en troisième ligne et plus. Le lapatinib plus trastuzumab plus capécitabine avait aussi été évalué par la commission de la transparence à ce stade. Voici un rappel pour ces comparateurs.

Pour le trastuzumab déruxtécan, c'était un essai de phase 2. C'était DESTINY-BREAST01, un essai de phase 2 qui était sans comparateur mais qui montrait des résultats très intéressants, avec un taux de réponse objective de 60 % et un taux de réponse partielle de 50 %. Nous étions donc quand même assez encouragés par ces résultats, mais il n'y avait pas de comparateur donc nous avons donné un SMR conditionnel pour cette molécule. Il est vrai qu'aujourd'hui, les résultats que je vous montre sont avec un comparateur actif et des données d'efficacité qui pour moi sont prouvées.

Ensuite, le lapatinib + capécitabine et le lapatinib + trastuzumab, qui sont aussi possibles en troisième ligne et plus, ont été discutés par la commission de la transparence mais vous voyez que cela date. C'était en 2008 et en 2014. En 2008, il y avait eu une ASMR III et un SMR important. Cela avait été fait versus le XELODA, la capécitabine seule, à l'époque, et le lapatinib + trastuzumab, en 2014, avait eu un SMR modéré et une ASMR V. C'était versus lapatinib seul, qui était un comparateur non cliniquement pertinent.

Dans ces trois études, il faut savoir que pour le ENHERTU il n'y avait pas de patiente avec des métastases cérébrales, c'était un critère d'exclusion, et que dans les deux essais avec le lapatinib, il était autorisé d'avoir des métastases cérébrales, mais asymptomatiques ou déjà traitées, pas de corticoïdes et pas d'anticonvulsivant.

Pour conclure, les données qui nous sont présentées sont malgré tout des données robustes, avec d'un point de vue statistique un gain sur le critère de jugement principal, qui est la survie sans progression. Concernant les critères de jugement secondaires proposés, il y a un gain en survie globale et un gain en survie sans progression dans le sous-groupe avec des métastases cérébrales, ce qui est quand même un élément intéressant chez ces patientes qui ont un cancer HER2+, puisque c'est une maladie qui a tendance à métastaser au niveau du cerveau, donc c'est non négligeable. En plus, c'est un essai mené avec un comparateur actif, qui est un traitement que l'on utilise en troisième ligne, le trastuzumab-capécitabine.

Concernant la tolérance, il y a une vigilance du point de vue des diarrhées, du syndrome main-pied, d'une potentielle hépatotoxicité. Ce sont en tout cas des toxicités dont on a l'habitude en oncologie. Bien sûr, il faut faire attention quitte à adapter les doses ou à donner des traitements associés.

En conclusion, j'avais rediscuté de ce dossier avec Julien Péron et avec le chef de projet et pour nous, alors que le laboratoire fait une demande d'intérêt de santé publique, nous n'avons pas forcément retenu l'intérêt de santé publique. Pour nous, il n'y a pas forcément une réduction de la consommation de ressources. C'est le trastuzumab-capécitabine, certes, mais avec en plus le tucatinib, un comprimé de 300 milligrammes matin et soir. Il n'y a pas vraiment d'amélioration importante dans le parcours de santé. Nous n'étions pas forcément en faveur de l'intérêt de santé publique.

Nous aurions envie de donner un SMR important, puisque l'efficacité est démontrée sur le critère de jugement principal, la survie sans progression, et sur les critères de jugement secondaires. Il y a une gravité de l'affection. Le cancer HER2 est plus agressif. Il y a les métastases au cerveau. Heureusement, nous avons les anti-HER2, mais il existe des mécanismes de résistance sous ces traitements. Nous aurions envie de donner un SMR important en troisième ligne, vu que le traitement plus tucatinib a bien été testé après la première ligne de double blocage et après la deuxième ligne de TDM1, et donc au moins en troisième ligne de traitement.

Je rappelle que le laboratoire demandait une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. C'est peut-être le point à rediscuter entre nous, mais pour nous il y a clairement une supériorité versus le comparateur de l'étude, capécitabine-trastuzumab, mais il ne s'est pas comparé directement aux autres traitements de troisième ligne que l'on peut proposer. Nous aurions donc plutôt donné une ASMR III versus le comparateur de l'étude. J'ai terminé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci beaucoup, Clémence. C'est clair. Sylvie, c'est à toi.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne vais pas ajouter grand-chose. Je vais faire quelques commentaires pour éclairer ce qui vient d'être dit, même si je ne vais pas changer les conclusions. Ce qui m'a étonné dans cette étude, premièrement, c'est le fait qu'ils l'aient appelée phase 2. Pour moi, la différence entre une phase 2 et une phase 3 repose sur le critère de jugement, et là c'est un critère clinique de PFS ou de survie globale. En plus, c'est un essai qui était randomisé en double aveugle. Je ne sais pas pourquoi ils ont dit phase 2.

Deuxièmement, je trouve que de plus en plus on voit des essais qui déséquilibrent la randomisation en faveur du bras expérimental sans justification. Il faut que vous sachiez que sur un plan statistique, cela conduit à un nombre d'inclus supérieur au total que si l'on avait un essai parfaitement équilibré. C'est peut-être pour améliorer l'acceptabilité de l'essai aux patientes. Cela n'a pas de répercussion autre.

La deuxième chose que je voulais vous dire est que la randomisation était stratifiée sur 3 facteurs, qui étaient la présence de métastases cérébrales, les COG 0 versus COG 1, et la région du monde, puisque c'est un essai international mais ils ont défini 3 régions. Pour s'assurer de l'équilibre de répartition de ces trois facteurs sur les inclus, ils ont utilisé une procédure dynamique de minimisation. C'est ce qui explique que leurs statistiques de test du logrank ne sont en fait pas des logrank mais des tests de permutation. C'est un peu compliqué, mais cela aboutit simplement à tenir compte de leur plan de tirage au sort.

On m'a demandé également d'étudier ce dossier pour deux points. Le premier est que cela n'a pas été dit, mais il y a eu beaucoup d'amendements qui ont porté notamment sur le nombre de sujets à inclure, puisque toute l'analyse principale sur la PFS porte uniquement sur les 480 premiers inclus, alors que la survie et l'analyse de la PFS chez le sous-groupe d'environ 48 % de malades qui ont une métastase cérébrale porte sur l'ensemble des inclus. On s'aperçoit que le critère de jugement est à un peu moins. Il y a toujours une forte différence et ils l'ont confirmée sur l'analyse des 600, même si j'ai trouvé cela très artificiel de rester sur la base des 480 premiers. Quand on augmente un effectif, généralement on en fait profiter l'ensemble de l'étude. J'ai trouvé cela étrange.

La deuxième chose pour laquelle j'étais sollicitée concerne l'ensemble des risques d'erreur. Ils avaient notamment planifié, au départ de l'étude, une analyse intermédiaire qui a été supprimée très rapidement, sans regarder les résultats, ce qui fait qu'il y avait un double contrôle du risque d'erreur lié à l'analyse intermédiaire et lié au fait qu'ils ont hiérarchisé les deux critères de jugement, de survie globale et de PFS dans le sous-groupe des métastases cérébrales. Tout cela est fait très proprement, et de toute façon les bénéfices sont suffisamment larges pour que l'on n'ait pas eu besoin d'ergoter sur la valeur du degré de signification.

Je crois que j'ai dit le principal de ce que je voulais dire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a pas d'association de patients ? Non ? Nous avons donc une belle étude avec une survie sans progression, une survie globale, une survie qui sort en plus chez les patientes avec métastases cérébrales, et la tolérance qui est celle des ITK, qui est bien connue et qui est facile à gérer. Voilà un beau dossier. Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'ai une question de béotien sur la survie sans progression chez les patients qui ont des métastases cérébrales. Comment la mesurez-vous ? La mesurez-vous sur des critères cliniques ou sur des critères d'imagerie sur l'IRM ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce sont des critères d'imagerie, et d'ailleurs j'ai oublié de dire que lors des amendements, ils ont changé l'évaluation des images. Pour le critère de jugement principal ils ont requis une lecture centralisée des imageries. C'est ce que j'ai compris.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Parfait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Serge Kouzan a une question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je me posais la question de savoir si la quantité d'effet était importante ou modérée.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a des HR de l'ordre de 0,54, 0,57, 0,66, ce qui est quand même important. Je ne sais pas si vous avez vu, mais ce qui m'a frappée c'est que les estimations qu'ils avaient faites des médianes de survie sont très proches de ce qu'ils ont observé dans l'essai.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils connaissaient bien le médicament.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Exactement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En faisant le différentiel de 4,5 mois de survie sur 17 mois, cela fait 25 %. Après avoir posé ma question, je me suis rendu compte que la quantité d'effet était significative cliniquement aussi.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ok. Patrick Dufour ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai une question en ce qui concerne la survie globale. Un cross-over était-il prévu quand les malades progressaient dans le bras contrôle ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne l'ai pas vu, non.

Clémence Basse, membre de la CT.- Non, je ne crois pas.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Était-il impossible ou est-ce que nous ne le savons pas ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous ne savons pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je fais juste une précision. Nous avons reçu aussi une dernière version du protocole. Finalement, il y a eu un cross-over possible, mais c'était après qu'ils aient eu les résultats de l'analyse, pour permettre éventuellement à certaines patientes de bénéficier de tucatinib. Par contre, il y a eu un nombre quand même assez limité de patientes. Je regarde dans le DP. Je crois que c'était vraiment une poignée de patientes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ça, c'est après les résultats de l'analyse.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, donc cela ne concerne pas ce que nous avons vu.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Cela n'impacte pas l'analyse.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était pour faire profiter les inclus des résultats, je pense.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est cela. Il y a eu 26 patientes qui ont reçu du tucatinib ensuite, mais ce n'est pas du tout compris dans les résultats que vous avez vus tout à l'heure.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Après, pour revenir un peu sur la question de Serge sur la quantité d'effet, c'est effectivement significatif, il n'y a pas de discussion, mais en valeur absolue cela fait peu de choses. C'est 3,2 mois pour la survie sans progression et 3,7 mois pour la survie globale.

Clémence Basse, membre de la CT.- Souvent on ne pense pas comme cela en cancérologie. Avec une nouvelle molécule, parfois c'est quelques mois de plus mais c'est comme cela qu'on avance. Cela ne m'a pas choquée, en tout cas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Cela m'a choqué initialement, mais en faisant le ratio, cela fait 25 % de plus. On est donc dans un cancer où l'on est médiocre, mais là on est significatif dans la médiocrité.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Y a-t-il eu des choses sur la qualité de vie ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, je l'avais mis dans mon rapport mais pas dans mon PowerPoint. Il y avait en effet un questionnaire de qualité de vie. Sur le plan de la qualité de vie, c'était comparable dans les deux bras. Il y a eu en effet un questionnaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Nous avons un beau dossier qui demande un SMR important, une ASMR III et un ISP. Nous pouvons regarder pour l'ISP, mais cela paraît quand même un peu prématuré.

Clémence Basse, membre de la CT.- Surtout, ils demandaient une ASMR III dans la stratégie. C'est peut-être important de le préciser. Je ne sais pas trop ce que vous suggériez au Bureau.

Avec le chef de projet, nous ne voyions pas vraiment pourquoi le mettre dans la stratégie. En sachant qu'il s'est comparé à l'un des traitements que l'on propose en troisième ligne, nous étions plutôt favorables à une ASMR III versus comparateur de l'étude, mais cela peut se rediscuter en sachant qu'ENHERTU n'avait pas de comparateur, que pour lapatinib ce sont des vieilles décisions de commission de la transparence.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- À 1 mois après, on voit la différence de dossier avec ENHERTU.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous avons dit en Bureau « versus trastuzumab-capécitabine ».

Clémence Basse, membre de la CT.- Versus le comparateur de l'étude, donc, ça me paraît plus justifié.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons donc mettre l'ASMR versus le comparateur de l'étude.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous vous rappelons que dans votre doctrine, quand vous allez sur des ASMR et qu'il y a un comparateur de l'étude, il est extrêmement important de libeller ce versus quoi est l'apport, et aujourd'hui vous êtes sûrs que c'est versus trastuzumab + capécitabine.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On précise que la qualité de vie a été exploratoire. Il n'y a pas d'autres questions ? Nous pouvons passer au vote ? C'est donc un vote sur ISP, SMR et ASMR, et l'ASMR est versus le comparateur de l'étude.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP, 21 voix pour un SMR important et 21 voix pour une ASMR III versus comparateur de l'étude.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà une belle unanimité. Êtes-vous d'accord pour que nous fassions une adoption sur table ? Il n'y a pas d'objection à l'adoption sur table ?

(La commission n'exprime aucune objection.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bernard, j'ai oublié de te donner la parole tout à l'heure.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, ce n'est pas grave. Je disais que cela rappelait la discussion de ce matin. Quand on a un comparateur cliniquement pertinent, je pense qu'il est mieux généralement, sauf exception, de mettre les ASMR versus le comparateur pertinent de l'étude. Cela évite des discussions comme ce matin.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Comme l'anti-CD20 de la SEP, effectivement.