



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 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. ENHERTU – Audition – Inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Je fais entrer le laboratoire.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bonjour et bienvenue. Merci de nous rejoindre pour nous présenter vos observations sur le dossier ENHERTU. Nous allons d'abord demander au chef de projet de nous rappeler rapidement les éléments du dossier, puis vous aurez un quart d'heure pour présenter et dix minutes de discussion avec la commission.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le 5 mai 2021, la commission de la transparence a rendu un avis provisoire concernant une demande d'inscription d'ENHERTU, à base de trastuzumab déruxtécan, sur la liste collectivités, dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2. On se place donc clairement à partir de la troisième ligne de traitement.

L'AMM conditionnelle d'ENHERTU est fondée sur les données d'une étude de phase 2 non comparative nommée DESTINY-BREAST 01. Cette étude avait un double objectif. Elle combinait la recherche de dose, pour trouver la dose optimale, et l'effet du traitement. Un total de 184 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif non résécable et/ou métastatique a été retenu pour l'évaluation de l'effet du traitement. Dans les antécédents de ces patientes, on note que toutes ces patientes avaient reçu au moins 2 lignes de traitement comportant un agent anti-HER2, dont le trastuzumab emtansine (KADCYLA), le trastuzumab tout court (HERCEPTIN) et le pertuzumab, avec un pourcentage de 65,8 % pour le pertuzumab et 100 % pour les deux autres anti-HER2.

Le nombre médian de traitements antérieurs pour la maladie métastatique était de 5. L'âge médian était de 55 ans, et toutes les patientes avaient un bon état général, un indice ECOG compris entre 0 et 1.

Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 52,7 % des patientes, et la présence d'un envahissement viscéral était notée chez 91,8 % des patientes. Nous sommes donc sur une majorité écrasante de patientes métastatiques. Un faible nombre de patientes, 13 %, avait des métastases cérébrales préalablement traitées et stables.

ENHERTU a été administré en perfusion intraveineuse, à la dose de 5,4 milligrammes par kilogramme toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie, ou décès, ou retrait du consentement, ou bien une toxicité inacceptable. Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective, qui combinait à la fois les réponses complètes et les réponses partielles.

L'analyse principale a été effectuée avec un suivi médian de 7,2 mois. Le cut off datait du 21 mars 2019. Elle a montré un taux de réponse objective de 60,3 %, dont 4,3 % de réponses complètes et 54 % de réponses partielles. À cette date, la médiane de survie sans progression

n'était pas atteinte et la médiane de survie globale n'était pas atteinte. À cette date, on avait noté 19 décès sur les 184 patientes recensées pour cette évaluation.

Sur le plan méthodologique, on note toutefois un nombre important de censures survenant dès le début du suivi, comme le montre la courbe de survie sans progression, qui ne sont pas retrouvées sur la courbe de survie globale. Par conséquent, un biais d'attrition potentiellement lié aux censures des malades sans imagerie ne peut être exclu, rendant fragile la lecture de ces résultats.

Sur le plan de la tolérance, le profil de tolérance du trastuzumab déruxécane a été marqué notamment par deux grands points :

- la fréquence des événements indésirables graves, chez 27,2 % et la fréquence des événements de grade supérieur ou égal à 3, chez 61,4 % des cas ;
- la survenue de pneumopathies interstitielles, identifiées par ailleurs dans le plan de gestion des risques comme un risque important.

Cette pneumopathie interstitielle grave, lorsqu'elle était liée au traitement, a été notée chez 15,2 % des patients, dont 2,2 % ont conduit au décès, soit 4 sur 184 patientes évaluées.

En conclusion, la commission a accordé un SMR modéré conditionnel à la réévaluation d'ENHERTU dans un délai maximum de 18 mois à compter de la date de cet avis et sur la base des résultats de l'étude de phase 3 DESTINY-BREAST-02, dont les résultats sont attendus, pour la PFS, le critère principal, au plus tard en mai 2022. Je rappelle que cette étude de phase 3 qui est attendue est une phase 3 comparative versus un traitement laissé au choix de l'investigateur, soit le trastuzumab-capécitabine, soit le lapatinib-capécitabine. Ces deux options sont les traitements recommandés en troisième ligne. Voilà pour le résumé du dossier.

Françoise Degos, la Vice-Présidente. - Merci. Vous avez la parole pour 15 minutes.

Marie Lelong. - Bonjour Mesdames et Messieurs. Merci de nous donner cette opportunité de revenir sur l'évaluation d'ENHERTU. Je suis Marie Lelong, la Directrice de l'accès au marché chez DAIICHI SANKYO. Je suis avec mon collègue Christophe Frémin, responsable médical oncologie. Nous sommes accompagnés par le Professeur Mario Campone, expert clinicien.

Comme cela vient d'être rappelé à l'instant, la commission a octroyé à ENHERTU un SMR modéré dont le maintien est conditionné à une réévaluation dans un délai maximal de 18 mois, et une ASMR V. La conditionnalité de cette évaluation ainsi que l'ASMR V nous paraissent tout à fait justifiées et en cohérence avec l'AMM conditionnelle qui a été octroyée par l'EMA, et feront d'ailleurs l'objet d'une réévaluation sur la base d'une étude de phase 3, comme cela vient d'être rappelé. Nous souhaitons aujourd'hui discuter du niveau de SMR accordé. Nous sollicitons une révision de ce SMR modéré en SMR important au regard des données aujourd'hui disponibles sur ce produit.

Je vais passer la parole au Professeur Mario Campone.

Mario Campone. - Madame la Présidente, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, je suis Mario Campone, oncologue médical, professeur d'oncologie à la faculté

de médecine d'Angers. J'exerce des fonctions administratives, puisque je suis directeur de l'Institut de cancérologie et le vice-président délégué général d'Unicancer. J'ai aussi des missions de soins. Je suis en charge de la coordination de la filière sénologique au sein de l'institution. J'ai surtout une expertise dans le développement de nouvelles molécules. Je vous ai affiché mes liens d'intérêt.

Quand on regarde un peu l'histoire naturelle de ces cancers HER2 positifs en situation métastatique, comme toute situation métastatique, malheureusement les patients décèdent tous. Il n'y a pas de guérison possible, et on voit qu'il y a un impact assez fort chez ces patientes, qui sont de jeunes patientes. Quand on regarde l'âge médian de ces patientes, c'est aux alentours de 53 ans, et la survie médiane est aux alentours de 4 à 5 ans.

Quand on arrive à la troisième ligne, à partir de la troisième ligne, l'âge médian est toujours d'environ 56 ans, la PFS est de l'ordre de 4,4 mois et la médiane de survie n'est que de 20 mois. Ce sont des données à partir des bases ESMÉ.

Autant, la première ligne et la deuxième ligne sont parfaitement codifiées, ce sont des standards qui ne font vraiment l'objet d'aucune discussion, autant, au-delà de cette deuxième ligne, à partir de la troisième ligne, quand on regarde un peu les résultats d'études publiées, on peut constater qu'il n'y a pas vraiment une option qui ressort plus qu'une autre.

Quand on regarde les études, on voit que le taux de réponse est aux alentours de 30 %, que la PFS ne dépasse pas les 7 mois et que la survie globale, dans le meilleur des cas, fait 20 mois. Cela explique qu'en pratique courante, au-delà de cette deuxième ligne, donc en troisième, quatrième, cinquième ligne, quand on regarde la base de données ESMÉ, il n'y a pas un protocole qui ressort plus que l'autre, et la diversité des associations possibles dans ces situations-là.

Même avec les nouvelles avancées thérapeutiques, que peut-on constater ? On peut constater que le taux de réponse s'améliore un tout petit peu, mais pas tant que cela. Dans le meilleur des cas, avec l'association tucatinib-trastuzumab-capécitabine, on arrive aux alentours de 40 %. La PFS gagne à peu près 2 mois supplémentaires, toujours avec tucatinib-trastuzumab-capécitabine, aux alentours de 8 mois. Enfin, la survie globale atteint difficilement les 22 mois.

Cela veut dire que même avec les avancées thérapeutiques, il y a encore un besoin médical important pour ces patientes, et que même avec l'arrivée du tucatinib, qui est une avancée majeure dans la prise en charge, il va falloir adapter de nouveaux traitements en fonction des profils des patientes, puisque tout le monde ne pourra pas ingérer 16 comprimés par jour. Cela pose donc la problématique de l'observance, d'une part, et d'autre part la problématique de l'agressivité de la maladie. Il va donc y avoir un choix thérapeutique en fonction du profil du patient et du profil de la maladie, d'où l'intérêt d'avoir de nouvelles options thérapeutiques, avec des modes d'administration différents.

ENHERTU en fait partie, puisque c'est un traitement intraveineux qui se fait toutes les 3 semaines en structure hospitalière, ce qui permet aussi de voir régulièrement les patients, et qui est pour nous une avancée thérapeutique majeure.

Quand on reprend les points clés de l'étude, on voit d'abord que ce sont des maladies graves. Comme on l'a dit en introduction, 91 % des patients présentaient des métastases viscérales. Quand on parlait de profil des patients, ici nous avons des profils de patients avec une maladie particulièrement agressive, et dont à peu près 13 % avaient des localisations cérébrales.

Comme clinicien, ce qui est important, c'est le taux de réponse. Nous voyons que le taux de réponse est à 60 %. Dans les autres études, on est aux alentours de 40 %. Ce qui est surtout important, c'est le délai d'obtention de la réponse. Quand vous avez une maladie avec un pronostic grave et avec une localisation viscérale, vous voulez obtenir rapidement une réponse, et là le délai médian de réponse est aux alentours de 1,5 mois, ce qui est important pour le contrôle de la maladie et le contrôle des symptômes.

Cela se traduit par une médiane sans progression aux alentours de 20 mois. Dans le meilleur des cas, dans les études précédentes, c'était aux alentours de 8 mois. Cela se traduit surtout par une survie médiane globale qui dépasse les 22 mois. Nous sommes aux alentours de 24 mois.

Concernant les événements indésirables, que pouvons-nous constater ? Nous pouvons constater que ces événements indésirables surviennent surtout lors des deux premiers cycles, et qu'ensuite, au fur et à mesure que l'on avance dans le temps, ces effets diminuent et surtout sont tout à fait maîtrisables par le clinicien. Quand on regarde quels sont les événements indésirables les plus fréquents, ce sont surtout l'alopecie et la fatigue, mais aussi les toxicités hématologiques qui sont attendues avec ce type de traitement et ne posent pas de problème à un oncologue médical pour les prendre en charge. Il y a donc vraiment une courbe d'apprentissage qui fait que les deux premiers cycles permettent de voir les effets secondaires. Ensuite, on peut adapter les traitements pour prévenir ces effets secondaires. On voit qu'au-delà du deuxième cycle, cela ne pose plus de problème majeur.

L'un des problèmes majeurs est la pneumopathie interstitielle immunoallergique, mais le point important pour nous, pour le clinicien que je suis, est la chose suivante. Dans l'étude d'enregistrement, nous avons quand même 2,7 % de grades 5, mais quand nous regardons aujourd'hui, notamment dans l'ATU de cohorte, nous voyons que l'on obtient des chiffres de 0 %. Cela veut dire que prévenus de cet effet indésirable, les cliniciens ont été plus que prudents. Il y a une courbe d'apprentissage qui a été faite. Aujourd'hui, certes ces pneumopathies interstitielles existent, mais quand on regarde dans l'ATU, les grades 1 et 2 ne représentent plus que 2,9 %. Ils sont tout à fait maîtrisables.

Quand peut-on dire aujourd'hui ? ENHERTU présente un rapport efficacité/effets indésirables favorable, et répond à un besoin médical important. Je rappelle qu'il y a un taux de réponse important, à 61 %. Même avec les nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché, on arrive à 40 %. On obtient une PFS aux alentours de 20 mois et une survie globale de 24,6 mois.

Les effets indésirables existent, mais ils sont maîtrisables et la courbe d'apprentissage du clinicien fait que les événements les plus dangereux, les pneumopathies interstitielles, sont tout à fait maîtrisables à ce jour et peuvent être parfaitement prévenus par l'intermédiaire de l'éducation que l'on peut entreprendre. Pour nous, c'est-à-dire les cliniciens, ENHERTU répond à un besoin médical important malgré l'arrivée d'alternatives, et c'est une nouvelle option que nous allons pouvoir utiliser dans notre arsenal thérapeutique.

Christophe Frémin.- Merci beaucoup, Professeur Campone, pour la présentation de ces différents éléments cliniques. Pour faire suite à vos propos, nous avons mis en place une ATU de cohorte après l'octroi de 45 ATU nominatives par l'ANSM, justement dans le but de répondre au fort besoin médical que vous venez d'exposer. L'ATU de cohorte d'ENHERTU a permis de traiter un grand nombre de patients, et ce alors que tucatinib était disponible en ATU sur la même période. Au total, 468 patients ont reçu ENHERTU en 6 mois, soit près d'un quart de la population cible, et dans toute la France.

Le rythme d'inclusion dans cette ATU était soutenu et régulier sur l'ensemble de la période, ce qui démontre qu'il y a un vrai besoin médical pour des traitements efficaces en troisième ligne et plus et qu'il existe une réelle attente pour ENHERTU. À ce jour, environ 600 patients ont bénéficié d'ENHERTU en France. La population des patients inclus dans l'ATU était similaire à celle de l'étude DESTINY-BREAST 01, et ces patients avaient reçu en médiane 4 lignes de traitement au stade métastatique, dont les standards, trastuzumab, pertuzumab et TDM1 pour la grande majorité d'entre elles.

Je peux également noter que nous avons pris des mesures pour accompagner et éduquer les médecins dans l'apprentissage du profil de tolérance de ce traitement. Au 16 mars dernier, plus de 90 % des patients qui avaient été inclus dans l'ATU étaient toujours sous traitement, ce qui indique qu'ils répondaient en majorité au traitement et qu'ils le toléraient bien.

Comme nous l'avons déjà mentionné, DESTINY-BREAST 01 est une étude de phase 2 dont les premiers résultats très encourageants seront confirmés dans les tout prochains mois par des données de phase 3, et notamment par les données de DESTINY-BREAST 02, dans la même indication que DESTINY-BREAST 01.

Il est aussi important de souligner que nous avons rapidement souhaité anticiper le développement d'ENHERTU. Comme vous pouvez le voir sur cette frise, ces études de phase 3 ont débuté plus de 1 an avant la publication des résultats de phase 2, et alors même que la phase 2 recrutait toujours. Les inclusions sont bien sûr terminées aujourd'hui dans ces phases 3, et nous attendons les résultats prochainement.

Nous allons également mettre en place, spécifiquement au niveau de la France, l'étude REALITY-1 afin de continuer à générer des données d'efficacité et de tolérance sur ENHERTU, mais cette fois-ci dans un contexte de vraie vie, à savoir sur les patients qui ont initié le traitement au cours de l'ATU ou lors du post-ATU. Les inclusions dans cette étude débuteront en [REDACTED] prochain.

Marie Lelong.- Pour conclure, compte tenu des éléments présentés précédemment et notamment du rapport efficacité/effets indésirables favorable d'ENHERTU, à un stade de la maladie où il persiste un vrai besoin de nouveaux traitements, nous sollicitons un SMR important.

Le maintien de ce SMR important resterait bien évidemment conditionné à la réévaluation prochaine du produit sur la base de l'étude de phase 3 déjà mentionnée.

Enfin, l'attribution d'un SMR conditionnel important permettrait l'inscription d'ENHERTU sur la liste en sus de la T2A et garantirait un maintien équitable de l'accès à ce traitement dans les

deux prochaines années dans l'attente de son inscription au remboursement permise par l'évaluation des études de phase 3. À défaut, l'accès serait interrompu ou très fortement inéquitable sur le territoire pour toutes les nouvelles patientes qui auraient besoin de ce traitement.

Nous vous remercions pour votre attention et restons bien évidemment à disposition pour les éventuelles questions.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci. Je vous rappelle simplement que le problème de la liste en sus n'est pas le problème de la CT. Nous allons prendre les commentaires et questions de Julien Péron.

Julien Peron, membre de la CT.- Merci pour votre présentation, que j'ai trouvée très claire. Mon commentaire vise à expliquer les déterminants du SMR. Il y a évidemment l'efficacité et l'ampleur d'effet présumée, qui je pense a été reconnue par la commission. Ensuite, il y a la qualité de la démonstration et là, forcément, dans ce contexte d'accès précoce, la qualité de la démonstration n'est évidemment pas optimale. Le troisième élément, ce sont les signaux de toxicité que vous avez bien rappelés, notamment la toxicité pulmonaire.

Du coup, ma question porte là-dessus. Je suis un peu étonné, et j'aimerais avoir le commentaire de Monsieur Campone ou du laboratoire. Autant, je comprends que le fait d'alerter les cliniciens sur le risque de pneumopathies diminue drastiquement le risque de pneumopathies très sévères et de décès par pneumopathie. Autant, j'avoue qu'il me paraît beaucoup moins clair que cela diminue de façon aussi drastique les pneumopathies notamment de grade 1, c'est-à-dire justement celles que l'on est censé dépister très tôt. Je voudrais avoir votre commentaire sur ce qui peut expliquer ces chiffres que vous présentez de la diminution des pneumopathies, notamment des pneumopathies les moins sévères, de grade 1.

Mario Campone.- Rappelons-nous l'histoire de l'HERCEPTIN au départ. L'HERCEPTIN était interdit chez les patients qui avaient des lymphangites pulmonaires parce qu'on avait constaté les mêmes effets indésirables. Finalement, avec le temps, on s'est rendu compte qu'il n'était pas plus inducteur de pneumopathies interstitielles. Je pense que cela joue. Deuxièmement, le fait que l'on soit averti, le fait que l'on fasse des scanners toutes les 8 semaines, permet de prévenir les événements les plus compliqués. C'est un point important. Il y a forcément des images de verre dépoli que l'on doit voir et que l'on voit régulièrement quand on fait les scanners toutes les 8 semaines. Je prends l'exemple de l'évérolimus. C'est ce que l'on voit régulièrement, mais sans qu'il n'y ait de symptôme. Je pense que c'est le symptôme qui déclenche l'arrêt du médicament, le fait d'attendre que l'événement indésirable disparaisse et que l'on puisse refaire un scanner de contrôle, etc. Le fait que les gens soient avertis doit probablement expliquer en grande partie la décroissance rapide des événements indésirables au niveau pulmonaire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Clémence Basse ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je vous remercie pour cette présentation. Je voulais revenir sur un point. C'est vrai qu'ENHERTU montre un taux de réponse objective de 60 % alors que les autres molécules proposées en troisième ligne sont plutôt à 40 %. C'est vrai que

c'est en faveur de cette molécule, mais encore une fois, la démonstration n'avait pas été faite versus un comparateur et cela avait gêné la CT. C'est pour cela que nous avons mis un SMR conditionnel. Il pourra éventuellement être revu à la hausse avec les résultats de la phase 3 que l'on nous apportera en mars 2022.

J'avais quand même une question. La médiane de survie sans progression est de 20 mois avec ENHERTU, alors que dans les autres molécules, par exemple le tucatinib, c'était plutôt aux alentours de 8 mois. En effet, même s'il n'y a pas de comparaison directe, on a l'impression qu'ENHERTU a une médiane de survie sans progression plus longue, mais quand on regarde la médiane de survie globale, à 24 mois, c'est très proche de la médiane de survie sans progression de 20 mois. Par exemple, les autres molécules de troisième ligne peuvent aller jusqu'à 22 mois. On a donc l'impression que pour la médiane de survie globale, c'est un peu plus proche, et nous aimerions en savoir plus, si jamais la molécule ENHERTU permet vraiment d'améliorer la survie globale, et nous le saurons prochainement.

Ce qui m'a un peu surpris, ce sont les 20 mois de médiane de survie sans progression et 24 mois de médiane de survie globale, qui sont très proches. A-t-on l'impression qu'à l'arrêt de l'ENHERTU il n'y a pas justement une maladie encore plus agressive, qui finalement amène au décès de la patiente, avec une maladie qui explose ? Y aurait-il une sorte de résistance accrue avec une maladie plus agressive en fin de traitement, à l'arrêt d'ENHERTU ? C'est ma question.

Mario Campone. - C'est une bonne question, et nous voyons cela pour d'autres médicaments, notamment les inhibiteurs du cycle cellulaire, où il y a de longues périodes de contrôle de la maladie, et où l'on a ensuite l'impression qu'il y a un enchaînement d'événements en cascade qui arrivent, et rapidement malheureusement les patients décèdent. Cela montre bien que le traitement est d'une efficacité redoutable, et tant que vous êtes sous traitement, vous contrôlez parfaitement la maladie. Il y a d'autres molécules qui vont arriver, avec d'autres mécanismes d'action, et je pense qu'au-delà de cette troisième ou quatrième ligne, les autres médicaments qui sont en cours de développement vont permettre de bypasser les phénomènes de résistance, qui sont plus des phénomènes de résistance liés à la chimiothérapie qu'à la thérapeutique HER2 proprement dite. Effectivement, je pense que le médicament est tellement puissant et tellement actif que l'on arrive à un moment où les autres options sur lesquelles on va pouvoir mettre derrière n'ont plus cette efficacité que l'on attend, ce qui montre bien qu'aujourd'hui nous avons un vrai besoin, pour les cliniciens, de savoir quoi faire en deuxième ligne. Même si le tucatinib arrive, et nous sommes tous contents pour cela, le tucatinib donne 7 mois de médiane de PFS, donc il va bien falloir que nous ayons d'autres options thérapeutiques pour permettre à nos patients de vivre le plus longtemps possible, parce que plus ces maladies avancent plus elles sont agressives, et les options vont se limiter rapidement.

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

Patrick Dufour, membre de la CT. - Merci pour la présentation. J'ai une question sur la tolérance. Il y a un certain nombre de patients qui ont ces pneumopathies interstitielles. Sont exclus ceux qui avaient des antécédents. Ces patients qui arrivent à avoir des pneumopathies interstitielles ont-ils un profil particulier qui permettrait de les exclure d'emblée ?

Mario Campone.- Je vais répondre partiellement puis je laisserai la main à Monsieur Frémin et Madame Lelong. Non, il n'y a pas de facteur prédisposant aux pneumopathies interstitielles, comme dans de nombreuses molécules qui induisent ce type d'événement indésirable.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai une deuxième question. Dans l'étude initiale, il y avait 18 % d'arrêts de traitement pour événement indésirable et 21 % de réduction de dose. Avec le profil que vous avez montré, où il y a moins d'incidence de pneumopathies interstitielles, quel est le taux d'arrêts de traitement ?

Christophe Frémin.- Pour répondre à votre question sur les arrêts de traitement, la plupart des arrêts de traitement pour effet indésirable étaient liés à ces pneumopathies interstitielles. À ce jour, nous n'avons pas plus de données que celles qui sont dans l'étude, avec le dernier cut off qui date du mois de juin. Nous aurons plus d'informations dans les phases 3, dont nous ne disposons pas à ce jour. Nous les aurons à partir de 2022 au plus tard.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai une dernière question. Il y a une ATU, où il y a beaucoup de patients. Vous en avez plus de 400. Vous avez donné les caractéristiques des patients, en termes de localisation et de traitement antérieur, mais avons-nous des données sur l'efficacité et éventuellement sur cette incidence des pneumopathies dans l'ATU ?

Christophe Frémin.- Au niveau de l'ATU, qui au final a inclus 468 patients au 31 mars, à la toute fin de la clôture de l'ATU, nous avons les premiers éléments d'efficacité, avec un data cut off fixé au même jour, donc au 31 mars, avec un suivi évidemment très court, puisqu'il date du 31 mars. Le suivi médian dans l'ATU est à peu près de 1,9 mois, donc c'est vraiment très court, mais nous avons malgré tout des premières données d'efficacité qui montrent que le taux de réponse était d'environ 56 %. Voilà pour l'aspect efficacité. C'est bien sûr l'efficacité rapportée par les médecins. Il n'y avait bien sûr pas de centralisation des résultats. Pour l'aspect pneumopathie interstitielle, en date du 16 mars, qui est la date du dépôt, nous avons 13 cas d'IAD rapportés, en tout cas dont le laboratoire a eu connaissance. Comme nous l'avons mentionné précédemment, il n'y a eu que des grades 1 et 2. Nous n'avons pas eu de grade 5, donc pas de décès, en lien avec des IAD. Cela représente environ 3 %.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je pense que nous avons atteint votre temps de parole. Nous vous remercions beaucoup. Nous allons vous demander de vous déconnecter. Nous vous remercions de votre présentation.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Pourriez-vous nous rappeler de nouveau ce qui est démontré et ce qui est exploratoire, dans ce dossier qui ressemble beaucoup à un dossier d'accès précoce ?

Julien Peron, membre de la CT.- C'est un dossier d'accès précoce.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ce qui est montré, mais à interpréter avec précaution, c'est ce taux de réponse autour de 60 %. C'est montré dans l'étude. Il n'y a pas de comparaison. Ce sont majoritairement des réponses partielles, dans 54 % des cas.

Après, lorsque l'on part sur la médiane de survie sans progression et sur la survie globale, on est sûr de l'hypothétique pour deux petites raisons. D'une part, quand il a exposé la cohorte ESMÉ, il a dit « quand on compare aux données d'ESMÉ, on a une survie autour de 20 mois », mais dans la cohorte ESMÉ les survies sont prises pour tous les patients avec le profil HER2, quel que soit l'état cérébral, c'est-à-dire s'agissant de la présence de métastases cérébrales. Or, dans leur étude, c'était un facteur d'exclusion. Il ne fallait pas inclure de patients avec des métastases cérébrales progressives, contrairement au dossier tucatinib que nous avons évalué il n'y a pas longtemps, où les métastases cérébrales étaient admises. On avait même un critère hiérarchisé qui mesurait l'effet sur les métastases cérébrales.

Si l'on se fie à l'analyse principale, la médiane n'était pas atteinte. 19 décès étaient recensés sur les 184, mais nous avons un gros problème sur l'interprétation de la SSP, à savoir le nombre de censures. C'est ce que disait le Professeur Chevret. Dans son rapport, elle l'avait bien mentionné. Quand on regarde les deux courbes, on a une courbe de survie sans progression et une courbe de survie globale. Vous avez les censures uniquement sur la première courbe, avec énormément de censures dès le début. On ne sait donc pas si on n'a pas retiré les mauvais patients pour qu'ils n'influencent pas négativement sur les résultats de la SSP.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons demander à Sylvie Chevret de commenter cela.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je pense qu'il n'est pas possible que la courbe de PFS soit au-dessus de la courbe de l'OS. Concernant la présence de censures, comme la progression était mesurée radiologiquement, ce qui n'est pas clair dans le dossier c'est ce qu'ils ont fait des femmes qui n'avaient pas d'évaluation alors qu'elles étaient planifiées dans le protocole. S'ils les ont censurées, cela introduit un biais d'attrition, puisqu'on a censuré des femmes sans savoir ce qu'elles devenaient. Je ne vois que cela comme différence par rapport à la survie. Elles ont eu un délai de survie plus prolongé parce qu'elles ont participé à l'étude, mais pour la PFS elles ont été exclues de l'analyse au moment où elles n'ont pas eu l'examen radiologique qu'elles auraient dû avoir. C'est la seule explication que je viens de trouver.

Julien Peron, membre de la CT.- Je veux vraiment rebondir là-dessus. Je l'ai déjà dit la dernière fois, mais ce sont vraiment les recommandations de la FDA. C'est très discutable, et je ne sais pas si je suis pour ces recommandations, mais en tout cas ce sont les recommandations. Quand il y a une relecture centralisée, forcément, il va y avoir des situations où les médecins vont considérer que leurs malades progressent alors que la relecture centralisée va dire « non, le malade ne progresse pas ». En gros, avec une maladie qui augmente de 10 % ou 15 %, le médecin peut se dire « j'arrête le traitement » alors que la relecture centralisée dit « non, c'est une maladie stable », selon les critères RECIST. Du coup, selon les recommandations des analyses principales par la FDA, ces malades doivent être censurés, ce qui entraîne le biais dont parle Sylvie Chevret, mais pour moi ce n'est pas quelque chose que l'on peut leur reprocher dans le sens où ils ont suivi les recommandations.

Par contre, je ne comprends pas l'autre commentaire parce que la PFS n'est pas au-dessus de la survie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si, sur les premiers mois il y a tout un tas de censures qui n'existent pas sur la survie.

Julien Peron, membre de la CT.- Mais la probabilité de survie sans progression est en dessous de la probabilité de survie globale. À partir de 3 ou 4 mois, on voit que cela chute vachement alors que la survie globale reste stable.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais je parlais des censures.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, bien sûr, parce que cette règle fait que ces patients sont censurés uniquement sur la PFS. Sur la survie globale, évidemment, ils continuent d'être suivis. Si vous regardez bien les courbes de survie en cancérologie, quand il y a relecture centralisée, c'est toujours le cas. Il n'y a pas une exception.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je trouve que c'est inquiétant pour l'évaluation et l'interprétation des résultats de ces études.

Julien Peron, membre de la CT.- Je suis assez d'accord avec vous. Si on devait me demander mon avis, ce que la FDA n'a pas fait, évidemment, il vaudrait mieux mettre en analyse principale celle où l'on considère ces malades comme des progressions, et mettre en analyse secondaire, ou de sensibilité, l'analyse où on les considère comme des censures.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- S'il y a une discordance, la lecture centralisée n'a pas qu'un scanner. C'est aussi cela que je n'ai pas compris. Pourquoi censure-t-on dès la première discordance ? Il pourrait y avoir un examen un peu plus tard qui confirme ce que dit le centre.

Julien Peron, membre de la CT.- Elles sont censurées au moment où elles changent de traitement. En gros, les médecins qui les suivent les considèrent comme progressives, alors qu'elles ne sont pas considérées comme progressives selon la relecture centralisée, les passent sous une autre ligne de traitement, et du coup la date de la censure est la date du changement de traitement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais du coup je trouve que ce sont vraiment des censures informatives. C'est peut-être la faute de la FDA, mais cela introduit complètement une censure informative dans le fait que ces femmes n'ont pas du tout la même probabilité de progresser que les autres, alors que quand vous les censurez, vous faites l'hypothèse que si elles étaient restées dans l'étude elles auraient progressé comme les autres.

Julien Peron, membre de la CT.- Là-dessus, je suis d'accord. Si jamais la HAS avait les moyens d'exiger que les deux courbes soient systématiquement fournies au dossier, ce qui n'est jamais le cas, en tout cas j'ai rarement vu cela, je serais pour.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je rejoins ce qu'a dit tout à l'heure Clémence Basse sur le fait qu'effectivement, après on ne voit plus le bénéfice en termes de survie aussi beau que sur la PFS.

Julien Peron, membre de la CT.- Encore une fois je me permets de commenter, parce que la médiane de PFS tombe après les censures. Il n'y a quasiment plus de malades au moment où la médiane est estimée, donc je m'abstiendrais de toute interprétation de cette médiane. Elle ne va certainement pas rester comme cela.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est sûr, mais je pense que de toute façon, vu le nombre de censures, elle ne peut être qu'inférieure au chiffre qui est donné.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick Niaudet a une remarque.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je n'ai vraiment pas bien compris le discours de l'expert sur les pneumopathies interstitielles lorsqu'il dit que la surveillance et la prise en charge précoce permettent de diminuer la fréquence. C'est impossible. Ce n'est pas le fait de surveiller qui diminue la fréquence. Entre l'étude de phase 2 et l'étude de phase 3, où l'on voit une diminution des pneumopathies de 15 % à 3,8 %, y a-t-il une modification du protocole qui pourrait expliquer cela, que ce soit un problème de dose, un problème d'espacement ? Ensuite, entre l'étude de phase 3 et l'ATU de cohorte, les variations sont minimales.

Julien Peron, membre de la CT.- Je pense qu'une explication est à chercher vers la durée de traitement. C'est-à-dire que dans un cas on a un vrai suivi des patients sous traitement et on sait ceux qui ont fait une pneumopathie. Dans l'autre cas, notamment l'ATU, ils ont dit qu'on avait 1,6 mois de médiane, donc il y a peut-être des patients qui vont faire leur pneumopathie derrière.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ensuite, quand il y a une pneumopathie, ils parlent de sa « prise en charge », mais que font-ils ? Est-ce qu'ils arrêtent le traitement ? Est-ce qu'ils le diminuent ?

Julien Peron, membre de la CT.- Ils font corticoïdes et arrêt du traitement.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, donc cela reste un problème majeur. Il n'est pas maîtrisable.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bien sûr. Y a-t-il d'autres questions ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Ce qui est curieux, sur ce sujet, c'est qu'il a dit que le taux d'arrêts de traitement était plus faible, donc ce n'est pas logique. Si au moindre signe on arrête le traitement, il doit y avoir plus d'arrêts de traitement.

Julien Peron, membre de la CT.- Ce que je ne comprends pas, c'est que les données de phase 3 qu'ils ont mises dans leur slide, nous ne les avons pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, il n'y a pas de phase 3.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, mais ils en ont parlé dans leur slide. Ils ont parlé du pourcentage de pneumopathies dans les phases 3. Ce sont des données que nous n'avons pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a beaucoup de choses dont ils ont parlé qui n'existent pas.

Julien Peron, membre de la CT.- Pour l'ATU, avec une médiane de traitement de 1,6 mois, j'aimerais bien savoir comment l'on fait pour connaître le pourcentage de patients qui vont arrêter leur traitement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, c'est un peu court. Je vous rappelle quand même qu'il y a moins d'un mois, le tucatinib est arrivé dans la même indication, en troisième ligne, avec des résultats clairement démontrés sur la survie globale et la survie sans progression. Avec le tucatinib, on tient une solution au problème des patients dont nous parlons.

Julien Peron, membre de la CT.- Avec le bémol qu'ils finissent malheureusement par progresser également sous tucatinib.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ceux-là aussi, probablement. Nous avons beaucoup moins d'histoire pour ceux-là.

Julien Peron, membre de la CT.- Absolument, bien sûr, mais disons que c'est toujours bien d'avoir plusieurs alternatives dans ces maladies. Même si le cancer du sein HER2 a progressé dans son pronostic, c'est toujours bien d'avoir deux alternatives plutôt qu'une, même si évidemment le tucatinib a un niveau de preuve bien plus important, et en-dessus je ne le discute pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Pour le moment, cela arrive avec beaucoup d'hypothèses et pas beaucoup de données formelles.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- En vous écoutant, je considère qu'il n'y a pas de raison de changer notre évaluation de la dernière fois.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je ne suis pas certaine. La dernière fois, nous n'avions pas vu le tucatinib et nous n'avions pas les résultats fermes et définitifs du tucatinib. Là, nous nous trouvons avec un médicament avec des données non comparatives, avec une PFS qui n'est pas atteinte, des données exploratoires sur tout le reste et une toxicité importante. Les données à 1,6 mois dans l'ATU ne vont pas tellement nous rassurer sur ces problèmes de toxicité. Tout cela me fait penser que si nous changeons notre évaluation, nous n'allons pas pénaliser les patients.

Julien Peron, membre de la CT.- Si, quand même. Les patients finissent par progresser sous tucatinib et c'est un traitement qui a un mécanisme d'action très différent, qui est immunogénique. Clairement, il a un intérêt après.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas les données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous n'avons pas les données. Ils annoncent les données pour 2022. En 2022, nous pourrions voir les choses différemment.

Julien Peron, membre de la CT.- Nous n'avons pas les données parce que ce sont des développements concomitants, mais actuellement les patients sont là et c'est un médicament qui est attendu. La preuve, c'est l'ATU.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Tu veux dégrader l'évaluation ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, je veux dégrader l'évaluation. Je pense que nous n'avons pas les éléments pour donner un SMR à ce médicament.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je ne suis pas tout à fait d'accord avec toi, Françoise. On ne se remet pas en question 15 jours ou 3 semaines après, dans une situation où nous l'avons accepté, parce qu'entre temps un autre médicament est arrivé. Je pense que nous savions que ce médicament allait arriver. Nous l'avons évalué de la façon dont nous le faisons habituellement, en entendant tous les avantages et les inconvénients. Je trouve qu'il serait un peu incohérent de le dévaluer 15 jours ou 3 semaines après.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est mon opinion.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je maintiendrai mon vote, mais je comprends que l'on puisse discuter.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a un commentaire de Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cette audition a été principalement argumentée sur des données nouvelles qui n'appartenaient pas au dossier initial que nous avons vu, et que nous ne sommes pas censés prendre en compte.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous sommes sur un SMR conditionnel. Je suis assez d'accord avec Michel Clanet, nous ne pouvons pas réévaluer un dossier à la lumière de données qui sont apparues ensuite sur d'autres médicaments. Personnellement, je serais pour le maintien de la position actuelle. Nous avons pris la précaution du conditionnel, qui fait que s'ils ne nous apportent pas les données, le médicament tombera. S'ils nous les apportent, nous le valoriserons comme il faut.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Jean-Pierre Thierry ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est un peu embêtant, parce que le contexte de la régulation française fait que dans l'ATU de cohorte, ils sont aujourd'hui dans un recrutement qui a l'air asymptomatique mais qui est déjà de 400 à 450 patients. C'est très compliqué, dans ces cas-là, de retirer l'accès au marché. C'est clair que c'est un accès précoce, donc je pense que le SMR conditionnel doit être maintenu.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick Dufour ? Ensuite, je poserai une question aux cancérologues.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai juste une remarque courte. Ils disent que dans l'ATU, le suivi est de 1,6 mois. Cela me paraît un peu étonnant. Ils ont démarré l'ATU en octobre 2020. En mars 2021 ils ont 430 patients, et à mi-parcours il y en avait déjà 230. Ce n'est pas possible, ça. Le suivi est supérieur à 1,6 mois en moyenne.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense que ce sont les données qu'ils ont.

Patrick Dufour, membre de la CT.- En clair, on n'a aucune donnée.

Sarah Koné, pour la HAS.- Ce que Hugues vous a dit, c'est que nous n'avions pas tout cela. Quand ils ont déposé le dossier, nous avions des données chez 300 patients, et elles étaient parcellaires. Nous avons un suivi de 1 mois dans l'ATU de cohorte. Les données qu'ils ont mentionnées aujourd'hui ne nous ont pas du tout été soumises. Nous n'avions aucune donnée d'efficacité.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils ont un peu brodé. Mathilde a une question.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est vrai qu'il y a ce médicament, le tucatinib, dans une indication identique, c'est-à-dire après échec de deux traitements anti-HER2. Vous lui avez octroyé un SMR important et une ASMR III sur la base d'un développement plus mature, puisque vous aviez les résultats sur la survie globale avec une étude comparative. Du coup, je me pose la question de la place de ce médicament. À qui allez-vous prescrire ce médicament ?

Julien Peron, membre de la CT.- La réponse est très simple. C'est chez toutes les patientes qui ont déjà reçu de la capécitabine, qui sont quand même très nombreuses, puisque le tucatinib est associé au trastuzumab et à la capécitabine dans son traitement. Or, la troisième ligne de traitement la plus utilisée est une association de capécitabine et de lapatinib ou de trastuzumab. En fait, on a quand même pas mal de patientes, en cohorte, qui ont déjà reçu la capécitabine. C'est la première population de patientes. La deuxième population, c'est celle des patientes qui auront progressé sous tucatinib.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Quelles données as-tu pour dire cela ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, c'est cela. Autant, on peut comprendre que vous le fassiez en compassionnel ou dans des situations précises cliniques, mais il n'y a pas de données après échec du tucatinib avec ENHERTU.

Julien Peron, membre de la CT.- Non, ce sont des développements concomitants, et d'ailleurs il n'y en aura jamais. Même les essais de phase 3 ne seront pas post-tucatinib. Il y en aura, mais des études de pratique, observatoires.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si la patiente a eu de la capécitabine en deuxième ligne, même si la rechute est distante de la deuxième ligne vous ne réintroduisez jamais une même molécule ?

Julien Peron, membre de la CT.- Il ne faut jamais dire jamais, puisqu'il y a toujours le cas où la capécitabine a été arrêtée parce qu'il y avait eu un événement indésirable qui n'est finalement pas forcément attribué à la capécitabine, etc. Il ne faut jamais dire jamais, mais globalement, non. Quand une maladie métastatique progresse sous un traitement, on ne le réintroduit pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela aurait été un bon comparateur s'ils avaient fait une étude comparative.

Julien Peron, membre de la CT.- Tout à fait.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous n'aurez pas de levée de l'incertitude sur la place après le TUKYSA, qui est aujourd'hui la place potentielle.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il n'y a rien. Que ce soit un médicament potentiellement intéressant, on ne le nie pas, mais sur quels éléments pouvons-nous le valoriser actuellement ? Personnellement, je ne les vois pas.

Julien Peron, membre de la CT.- Ce sont quand même des survies sans progression longues, chez des patientes qui ont reçu en moyenne 5 à 6 traitements.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais c'est la même chose avec le tucatinib.

Julien Peron, membre de la CT.- Je ne suis pas en train de dire qu'il fait mieux que le tucatinib. Je suis en train de dire qu'il fait bien.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je crois que nous sommes par rapport à des chiffres et à des impressions. Il va falloir voter pour savoir si nous choisissons les chiffres ou les impressions.

Julien Peron, membre de la CT.- Et les patients qui répondent, quand même.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, mais elles répondent aussi très bien au tucatinib.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, mais je ne suis pas en train de dire qu'il faut le faire avant le tucatinib. Pour rappel, les deux places qui existent, ce sont les patientes qui chez on ne peut pas mettre de tucatinib parce qu'elles ont été préexposées à la capécitabine, et en post-tucatinib.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord, mais tout cela n'est pas démontré.

Julien Peron, membre de la CT.- Si pour les patientes qui ne peuvent pas être traitées par tucatinib parce qu'elles ont été préexposées à la capécitabine, ce n'est pas démontré parce que ce ne sont pas des données comparatives, mais c'est la population de patientes qui ont été incluses dans l'essai HER2CLIMB. Pour le post-tucatinib ce n'est pas démontré, et ce ne sera d'ailleurs probablement jamais démontré, en tout cas dans un essai randomisé, parce que les développements sont concomitants. Évidemment, après on se posera la question, on regardera si cela marche ou pas dans les cohortes de vraie vie, mais il n'y aura pas mieux.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'aurais une question à ce propos, Julien. En digestif, quand il y a une progression sous FOLFOX, par exemple dans le colon, on peut être amené à mettre du FOLFIRI, c'est-à-dire à maintenir le 5FU dans le deuxième protocole. C'est pour cela que je suis un peu surpris. Je voudrais être certain qu'il y ait une non-indication absolue à poursuivre la capécitabine en changeant de ligne et en faisant un add-on.

Julien Peron, membre de la CT.- Disons qu'on ne l'a jamais fait avant. C'est-à-dire qu'il y a des gens qui progressaient sous capécitabine-trastuzumab, et on ne mettait jamais capécitabine-lapatinib derrière, parce que c'était des critères d'exclusion de toutes les études, et cela ne correspondait à aucune pratique sauf si la capécitabine avait été arrêtée pour autre chose que la progression. Ensuite, en désespoir de cause, si jamais il n'y avait que le tucatinib de disponible comme option intéressante, j' imagine qu'on le fera, mais du coup avec à peu près aucune chance de retrouver les mêmes données d'efficacité que celles des études qui excluaient ces patientes.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Julien nous donne des suppositions. Nous allons voir ce que le vote donne.

Julien Peron, membre de la CT.- Je n'ai pas l'impression.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons passer au vote. Ils demandent à passer d'un SMR modéré à un SMR important. Nous votons entre maintien et non-maintien ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Parfait.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour le maintien et 2 voix contre le maintien.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous gardons donc le SMR modéré conditionnel.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Actuellement, dans la place dans la stratégie il est écrit que c'est une option de troisième ligne, après échec de trastuzumab-pertuzumab. En l'absence de données comparatives, vous expliquez que sa place vis-à-vis des alternatives reste à préciser et que l'étude de phase 2 non comparative l'ayant évaluée n'a inclus que des patientes en bon état général, et que les métastases cérébrales actives faisaient partie des critères de non-inclusion. Ne faut-il pas rappeler que dans la mesure où le tucatinib a eu un meilleur niveau de preuve, la place de ce médicament pourrait être après échec de ce traitement ou chez les patientes préexposées à la capécitabine et qui du coup ne seraient pas traitables par le tucatinib ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela reflèterait la discussion, en particulier de Julien.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le problème, c'est qu'il n'y a pas de données.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le problème, c'est qu'il n'y a aucune donnée.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Il faut peut-être préciser que l'autre a des données plus robustes à ce stade de la stratégie thérapeutique. Sans se prononcer sur l'utilisation, il faudrait juste dire qu'au même stade de la stratégie thérapeutique, l'autre a des données beaucoup plus robustes.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Absolument, oui c'est très bien. J'ajouterai.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous allons ajouter que vous rappelez que le tucatinib a des données nettement plus robustes.