



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 avril 2022

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. Examen Inscription (CT) TRODELVY 200 mg (TNBC) (ATUp) (sacituzumab govitecan) (CT-19684)

M. COCHAT, Président.- On va passer maintenant à TRODELVY.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Tous les membres présents peuvent assister au débat et au vote.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'inscription de TRODELVY, le sacituzumab govitecan sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM. TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif, non résécable ou métastatique, ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.

Le collège de la HAS a émis le 2 septembre 2021 un avis favorable à l'accès précoce pré-AMM pour TRODELVY dans l'indication en monothérapie des patients adultes ayant un cancer du sein triple négatif, non résécable ou métastatique, ayant reçu préalablement deux lignes de traitement systémique ou plus, comprenant au moins l'une d'elles, au stade avancé.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

La demande d'inscription de TRODELVY repose sur les résultats de l'étude IMMU-132-05 ou l'étude ASCENT. Il s'agissait d'une étude de phase III de supériorité, randomisée, en ouvert. Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du sacituzumab govitecan par rapport à une chimiothérapie au choix de l'investigateur comprenant eribuline, capecitabine, gemcitabine ou vinorelbine pour le traitement du cancer du sein triple négatif non résécable métastatique chez des patients adultes ayant reçu préalablement deux lignes de traitement systémique au plus, dont au moins l'une d'elles au stade avancé.

L'expertise de ce dossier a été réalisée par le Docteur Julien Perron à qui je cède la parole.

M. PERON, membre de la CT.- Merci beaucoup. On est sur le dossier d'accès conventionnel du sacituzumab govitecan que nous avons déjà évalué dans le cadre de l'accès précoce AMM le 2 septembre 2021. L'AMM, pour l'anecdote, a été obtenue un mois plus tard. Les données sont évidemment identiques.

Je ne vais pas revenir en détail sur le cancer du sein triple négatif, notamment parce que nous en avons déjà parlé précédemment aujourd'hui. C'est évidemment la même maladie qui est concernée, le cancer du sein triple négatif. Juste rappeler que c'est le sous-type de cancer du sein qui a le moins bon pronostic.

Le traitement de première ligne, c'est essentiellement le paclitaxel, taxanes, qui est utilisé soit seul, soit en association avec le bevacizumab qui a eu une démonstration d'un bénéfice en

survie sans progression, sans bénéfice en survie globale. De façon plus récente, l'association avec le pembrolizumab, comme nous en avons discuté tout à l'heure.

Si on se place en ligne plus avancée avec le TRODELVY, après échec d'un traitement en première ligne, il n'y a pas de consensus sur les traitements à utiliser en ligne ultérieure. Il y a plusieurs molécules disponibles. On peut citer la capecitabine, eribuline, les anthraacyclines, s'ils n'ont pas été utilisés précédemment, cyclophosphamide, vinorelbine, gemcitabine. Le plus souvent, ces différentes drogues sont utilisées en monochimiothérapie séquentielle et parfois en association de deux chimiothérapies, notamment en cas de maladie agressive considérée à haut risque de décès précoce, et dans lequel une réponse rapide est importante à obtenir.

Dans ce paysage, le sacituzumab govitecan se positionne. C'est un anticorps monoclonal anti-TROP2, conjugué à une chimiothérapie. TROP2 s'est exprimé dans plus de 90% des cancers du sein quand on recherche en immunohistochimie.

Les données sont à utiliser, si on passe les phases précoces du développement de la molécule. Ce sont des données de l'essai randomisé, princeps qui s'appelle ASCENT. C'est un essai de phase III randomisé, en ouvert, contre une chimiothérapie au choix de l'investigateur. Les chimiothérapies au choix étaient relativement logiques : eribuline, vinorelbine, capecitabine ou gemcitabine. On constate qu'il n'y a pas les inhibiteurs de PARP, dont on a déjà parlé, qui pourraient intéresser la sous-population des patientes avec une mutation germinale du gène BRCA.

Les patientes pour être incluables dans cette étude ASCENT devaient avoir un cancer du sein triple négatif métastatique. Il n'y avait pas de sélection sur biomarqueurs. Elles devaient avoir précédemment reçu au moins deux lignes de traitement, dont une au moins au stade métastatique ou avancée.

A la date d'extraction de la base de données, la durée médiane de suivi des patients était de 10,6 mois dans le groupe sacituzumab govitecan. C'est peu, mais néanmoins, « malheureusement » insuffisant dans cette population de patientes. Les caractéristiques des patientes étaient bien équilibrées entre les deux bras. On constate, comme attendu, une population plutôt jeune, avec une médiane d'âge de 54 ans. Par contre, ce qui est intéressant, c'est que c'est une population assez lourdement prétraitée, puisque quand on regarde le tableau des drogues précédemment reçues, la majorité des patientes avaient reçu des anthracyclines, des taxanes, du cyclophosphamide, du carboplatine, de la capecitabine, une population lourdement pré-traitée.

Le choix de chimiothérapie réalisé par les investigateurs dans le groupe contrôle, évidemment, portait sur l'eribuline, en majorité 55 % des patientes. C'est logique puisque c'est dans cette situation de huitième ligne, la drogue de chimiothérapie associée au meilleur niveau de preuve d'efficacité.

Le critère de jugement principal de l'étude, c'était la survie sans progression, évaluée par un comité de relecture indépendant, dans une sous-population de l'étude qui était la population sans métastase cérébrale. Il y a une augmentation très importante de la médiane de survie sans progression, qui passe de 1,7 mois, très faible, à 5,6 mois en valeur relative, c'est une

augmentation très importante. Néanmoins, il n'y a pas d'arguments pour évoquer une proportion substantielle de patientes qui auraient un bénéfice de très longue durée du traitement, contrairement par exemple à ce qu'il peut se voir avec les immunothérapies.

Les analyses en sous-groupe retrouvent un effet globalement homogène dans les sous-groupes, notamment, quelle que soit l'expression de TROP2. La non-sélection sur le biomarqueur, notamment impliquant le niveau d'expression de TROP2, semble pertinent. Dans les critères de jugement secondaire hiérarchisés, il y avait la survie globale en population toujours, sans métastase cérébrale. Encore une fois, il y a un gain très significatif en termes de survie globale, avec une médiane de survie globale qui passe de 6,7 à 12,1 mois, un *hazard ratio* à 0,48, statistiquement, c'est très significatif. C'est évidemment très cliniquement pertinent puisque la médiane est quasiment doublée.

Dans les autres critères de jugement hiérarchisés, il y avait les analyses en population en intention de traiter, qui ont réinclus les patientes avec métastase cérébrale stabilisée qui étaient incluables dans l'étude. Cela ne change pas fondamentalement ni les chiffres ni les conclusions. Cela marche en population ITT.

Dans les critères exploratoires, on s'intéresse toujours au taux de réponse objectif, en critères de jugement secondaire. Il est bien supérieur aux monochimiothérapies proposées, puisqu'on passe de 4,7 % à 35 %. Nous avons un signal d'efficacité beaucoup plus fort et une démonstration au niveau de la survie sans progression et survie globale.

Pour les analyses de qualité de vie, celles-ci sont exploratoires, basées sur la classique échelle EORTC-QLQ-c30. Ces analyses, certes exploratoires, sont plutôt en faveur du groupe sacituzumab govitecan sur plusieurs dimensions de qualité de vie. Il y en a une seule qui est défavorable, c'est l'échelle de diarrhée, l'échelle de symptômes qui évalue les diarrhées.

Quand on s'intéresse à la tolérance, le traitement semble moins bien toléré que les monochimiothérapies au choix de l'investigateur, essentiellement l'eribuline, avec une fréquence d'événements indésirables de grade 3-4 supérieure, qui passe de 47 à 64 %, et des événements indésirables graves en lien avec le traitement qui passent de 8,5 à 15,1 %. Il faut rappeler que la durée d'exposition au traitement est également supérieure dans le bras sacituzumab govitecan, du fait de la plus longue survie sans progression, le temps jusqu'à progression plus long.

Il y a eu « seulement » 5 % des patientes qui ont eu un arrêt définitif du traitement sacituzumab govitecan en lien avec un événement indésirable, ce qui est plutôt rassurant. 4 événements indésirables ont conduit au décès du patient, 1 seul dans le groupe sacituzumab govitecan, qui a été considéré comme non lié au traitement, les 3 autres étaient dans le groupe chimiothérapie.

En gros, pour avoir une idée du profil de tolérance, ce qui est essentiellement rapporté, ce sont des diarrhées, des nausées, une alopecie, des vomissements, neutropénies, anémies et de la fatigue. On est sur un profil de toxicité qui semble clairement en lien avec l'inhibiteur de topoisomérase 1, conjugué à l'anticorps, puisque c'est ce type de toxicité observée avec ce type de chimiothérapie, habituellement.

En conclusion de la toxicité, le profil de toxicité semble moins bon que celui d'une monochimiothérapie. Il y avait par contre relativement peu de neutropénie fébrile, 6 %, ce qui ne justifie pas d'utilisation en prophylaxie primaire de facteurs de croissance de type G-CSF. Il y avait moins de neuropathie avec le sacituzumab govitecan qu'avec la chimiothérapie qui était souvent l'eribuline, ce qui semble logique.

Au total, c'est un dossier qui me semble personnellement sans défaut majeur, notamment du fait de la qualité de la démonstration du bénéfice en survie globale, avec une ampleur d'effets tout à fait importante, surtout dans le contexte d'une population incluse très lourdement prétraitée, comme l'attestent les résultats très modestes du groupe de patients traités par monochimiothérapie.

Pour la toxicité du traitement, elle est supérieure, je l'ai déjà dit, aux monochimiothérapies. Pour ce qui est de l'analyse critique du choix du groupe contrôle au choix de l'investigateur, c'est à mon sens assez logique dans le contexte d'absence de consensus sur l'attitude thérapeutique en ligne avancée du cancer du sein triple négatif métastatique. C'est une méthodologie assez habituelle dans cette indication. Nous sommes rassurés de voir que le traitement le plus fréquemment choisi est l'eribuline.

Le libellé d'indications me semble adapté.

Pour ce qui est de la gradation de l'évaluation, le SMR important à mon sens, ne fait pas de trop de doutes. Je proposerai plutôt une ASMR III à l'ASMR II revendiqué, notamment du fait de l'absence de démonstration et probablement de l'absence tout court de patients très longs répondeurs, et également du fait de la charge toxique associée à ce traitement, qui est non négligeable, comme l'atteste l'utilisation prolongée du médicament, et les données rapportées dans le dossier.

L'intérêt de santé publique est revendiqué. Quand on regarde les critères de l'ISP, nous sommes là en prévalence faible, gravité importante, besoin qu'on va considérer partiellement couvert. Il faudrait accepter qu'il y ait une amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie. Je répondrais plutôt non dans le contexte de ce dossier. Il ne me semble pas légitime de retenir l'ISP.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup, Julien. Je ne sais pas s'il y a des questions. J'ai une question, peut-être plutôt au chef de projet, mais je crains de connaître la réponse. A-t-on déjà des données de l'accès précoce ou pas ? Je ne pense pas.

Un chef de projet pour la HAS. - Non, on n'a pas encore de données pour l'instant sur l'accès précoce qui a été octroyé en septembre. Je pense qu'on aura bientôt des données puisqu'on va avoir un recul de six mois, mais on n'a pas de données pour l'instant.

M. PERON, membre de la CT. - Je n'ai pas de données chiffrées, par contre, je sais qu'il est très utilisé.

M. COCHAT, Président. - C'est important. OK. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? C'est vrai que c'est tout de même un bon dossier. Nous rejoignons

exactement ton analyse pour le SMR important, l'ASMR III *versus* chimiothérapie et pas d'ISP. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, on peut passer au vote.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On n'a pas d'association de patients ?

M. COCHAT, Président.- Non.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ils étaient venus pour l'accès précoce.

M. COCHAT, Président.- Non, tout à fait, mais pas là. On peut y aller, Elisabeth, si tu veux.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Le résultat des votes, nous avons 18 voix pour une absence d'ISP, 18 voix pour un SMR important et 18 voix pour une ASMR III *versus* chimiothérapie.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On adopte sur table ou pas du tout ?

M. COCHAT, Président.- Oui, je suis partant. Le chef de projet est d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- OK pour l'adoption de ce tableau.

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