



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 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. ENHERTU – Examen – Pré-AMM – Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à ENHERTU.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Les membres de l'ANSM sont en salle d'attente, je crois.

(Isabelle Yoldjian et Gwladys Naissant rejoignent la séance.)

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM d'ENHERTU, trastuzumab déruxtécane, en poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. C'était l'indication revendiquée par le laboratoire.

Pour rappel, vous avez déjà vu ce produit en droit commun l'année dernière dans le cadre de son AMM initiale, qui était à partir de la troisième ligne. Là, nous sommes en deuxième ligne du stade avancé. Il est actuellement disponible en France dans son indication d'AMM initiale.

Il n'a pas fait l'objet d'ATU dans l'indication que vous voyez aujourd'hui. Notre rapporteur est Julien Peron et nous avons reçu une contribution de l'association Patients en Réseau.

Julien Peron, membre de la CT.- J'y vais. Il s'agit de trastuzumab déruxtécane, que nous évaluons ici dans l'indication du cancer du sein métastatique ou non résécable ayant reçu préalablement une ligne, et c'est vraiment seulement une ligne, parce que le traitement est déjà disponible lorsque les patients ont reçu plus d'une ligne antérieure, donc au moins deux lignes de traitement anti-HER2.

Je ne vais pas refaire la présentation de la maladie, du cancer du sein, que nous avons déjà discutée de façon itérative ces derniers mois. Je vais juste me permettre de rappeler la stratégie thérapeutique actuelle en sachant qu'elle a été modifiée récemment. Schématiquement, la première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+ est bien standardisée. C'est une association de deux traitements anti-HER2, le pertuzumab et le trastuzumab, associés à une chimiothérapie de type taxane, docétaxel ou paclitaxel en cas de contre-indication au docétaxel.

En deuxième ligne, jusqu'à maintenant, le traitement de référence était le KADCYLA, donc le trastuzumab emtansine, qui est un anticorps conjugué, donc un autre anticorps conjugué que celui que nous évaluons aujourd'hui. En troisième ligne, et c'est là que la stratégie a nettement évolué en 2021, jusqu'à présent le traitement de référence était l'association d'une chimiothérapie et d'un traitement anti-HER2, qui était soit le trastuzumab seul soit le lapatinib. Deux stratégies récentes ont été évaluées et autorisées. La première est l'association de capecitabine, trastuzumab et tucatinib. Je donne un petit rappel chiffré. Cette association avait permis une amélioration de la survie sans progression avec une médiane dans l'étude princeps qui passait de 5,6 à 7,8 mois, donc un bénéfice clair mais dont l'ampleur est ce que vous apprécierez, et un bénéfice en survie globale démontré également avec une

médiane de survie globale qui passait de 17,4 à 21,9 mois. Nous avons attribué au tucatinib un SMR important et une ASMR III en juin 2021.

La deuxième stratégie disponible maintenant est le trastuzumab déruxtécane, donc le produit que nous évaluons aujourd'hui, qui avait été autorisé sur la base d'une étude de phase 2 non comparative qui s'appelait DESTINY-BREAST et qui avait mis en évidence un taux de réponse particulièrement haut dans cette situation, estimé à 60 %, et une survie sans progression également particulièrement longue, dans le cadre d'une étude non comparative.

Le contexte du trastuzumab déruxtécane est donc celui d'une AMM conditionnelle. Il a un SMR modéré conditionnel et une ASMR V après au moins deux lignes.

Cela pourra entrer en jeu dans les discussions, donc je précise que le cancer du sein HER2+ présente, dans son histoire naturelle, une problématique spécifique autour des métastases cérébrales qui surviennent au cours de leur histoire chez 37 % des patientes si l'on en croit le registre américain HER. Par ailleurs, il y a toujours un doute sur les capacités des grosses molécules, notamment les anticorps, à franchir la barrière hémato-encéphalique.

Le trastuzumab déruxtécane, que nous évaluons, est un anticorps conjugué anti-HER2. Nous avons le trastuzumab, l'anticorps, toujours le même, auquel est accrochée une chimiothérapie de type inhibiteur de topoisomérase I.

Il est à noter qu'il est décrit, à la fois de façon biologique et même au niveau clinique, une possibilité de diffusion locale du déruxtécane qui expliquerait, d'une part son efficacité plus importante que le trastuzumab emtansine, et d'autre part son efficacité dans des tumeurs que l'on appelle HER2-low, c'est-à-dire à savoir une faible expression de la protéine HER2 à la surface, mais ce n'est pas le sujet de l'évaluation du jour. Cela viendra probablement prochainement.

L'évaluation d'aujourd'hui se base sur les données d'un essai d'enregistrement, un essai randomisé de phase 3, DESTINY-BREAST03. Il est à noter que c'est un essai en ouvert, ce qui est discutable, je trouve, et dans lequel la randomisation était réalisée en 1 pour 1. C'est donc l'ENHERTU, le trastuzumab déruxtécane, versus le très bon comparateur qu'est le trastuzumab emtansine, le T-DM1, en tout cas jusqu'ici considéré comme très bon. Il n'y a pas de discussion possible sur le choix du comparateur de cette étude, me semble-t-il.

Les patients devaient avoir évidemment un cancer du sein HER2+ en échec d'une première ligne de traitement qui devait au moins contenir du trastuzumab et des taxanes, donc le trastuzumab n'était pas obligatoire probablement pour que ce soit adaptable à l'international, mais il était évidemment autorisé.

Les patients ne devaient pas avoir de métastases cérébrales symptomatiques ou évolutives. Par contre, il pouvait y avoir des métastases cérébrales considérées comme contrôlées, et il ne devait pas y avoir d'antécédent de pneumopathie interstitielle, puisque c'était un sujet de vigilance depuis l'étude de phase 2 notamment qui avait mis en évidence un taux élevé de pneumopathies interstitielles diffuses. L'étude a inclus au final 524 patients, ce qui correspond aux objectifs initiaux. 16 % avaient des métastases cérébrales, par définition toutes contrôlées. Environ 50 % étaient effectivement en deuxième ligne de traitement. Le reste des

patients était en phase plus avancée, puisque du coup la sélection consistait à avoir reçu au moins une ligne de traitement, mais ce n'était pas exclusif à une seule ligne.

Environ 60 % des patientes avaient reçu du pertuzumab. Ce sont donc celles qui correspondent le mieux à la situation française.

Concernant les données, le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant. Je rappelle que l'étude était en ouvert, donc le comité de relecture indépendant est certainement indispensable. Ce que l'on évalue ici, ce sont les données d'une analyse intermédiaire, mais qui devient une analyse finale puisque la limite de significativité statistique préspecifiée est franchie, et les résultats sont assez impressionnants, surtout quand on voit la qualité du comparateur choisi, puisqu'après une médiane de suivi de 15 mois, le hazard ratio pour la survie sans progression est estimé à 0,28 avec une p value infinitésimale.

La médiane de survie sans progression est non atteinte dans le bras trastuzumab déruxtécane contre 6,8 mois dans le bras trastuzumab emtansine. Si l'on veut s'incrasser à des estimations ponctuelles, par exemple à 1 an, l'estimation ponctuelle de la survie sans progression passe de 34 % à 76 %. Les courbes de survie sont ce qui illustre mieux l'importance du bénéfice en survie sans progression, mais qui est vraiment majeure.

Dans les études en sous-groupes, on ne retrouve pas de sous-groupe qui semble bénéficier moins ou ne pas bénéficier du trastuzumab déruxtécane par rapport au trastuzumab emtansine.

S'agissant de la survie globale, qui est un critère de jugement secondaire analysé de façon hiérarchique avec contrôle du risque alpha, ici, on dispose d'une analyse qui est vraiment très précoce et qui n'est qu'une analyse intermédiaire. Il y a eu seulement 86 décès observés sur 250 prévus dans le plan d'analyse. Néanmoins, nous avons déjà ce que l'on va appeler une tendance, puisque le hazard ratio est estimé à 0,55. L'intervalle de confiance à 95 % va de 0,36 à 0,86, donc exclut le 1. La p value est à 0,0072, mais cela ne franchit pas le seuil préétabli de significativité statistique, et même si les données sont largement porteuses d'espoir, elles sont vraiment très précoces.

Le taux de réponse est très bon, avec 80 % de taux de réponse objective selon le comité de relecture indépendant, versus 34 % dans le bras T-DM1. La survie sans progression 2 est également nettement améliorée par le trastuzumab déruxtécane.

Il y a eu des questionnaires de qualité de vie dans cette étude, réalisée en ouvert encore une fois. La qualité de vie moyenne semblait globalement stable dans les deux bras de traitement et le temps jusqu'à dégradation définitive de la qualité de vie est décrit comme plus long dans le bras trastuzumab déruxtécane, en tout cas sur certaines dimensions, mais ces analyses sont évidemment exploratoires.

Au niveau de la tolérance, le trastuzumab déruxtécane semble plutôt moins bien supporté que le trastuzumab emtansine, et ceci confirmé par la pratique clinique, avec des profils de toxicité qui dans les deux cas sont de type chimiothérapie, donc liés à la chimiothérapie qui est accrochée au trastuzumab. Si on essaie de comparer les deux, le profil de toxicité est différent,

mais il y a plus de réductions de dose liées aux événements indésirables dans le bras trastuzumab déruxtécane, pour 24 % versus 13 %. Il y a plus d'interruptions temporaires de traitement, pour 35 % versus 13 %, et il y a plus d'événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, pour 52 % versus 48 %, ici on n'est donc pas très loin.

Il n'y a pas de décès toxique rapporté.

Quel est le profil de la toxicité ? Les principaux éléments d'attention sont la fatigue, les nausées et vomissements, la neutropénie et l'alopecie. Il est à noter que par contre, il y a moins des toxicités qui étaient les éléments les plus limitants pour le trastuzumab déruxtécane. Il y a donc moins de neuropathies, moins de toxicités hépatiques et moins de thrombopénies.

Les pneumopathies infiltratives diffuses méritaient et méritent un focus particulier, puisque c'était vraiment l'élément limitant au niveau safety identifié dans l'étude de phase précoce. Elles étaient retrouvées de façon moins fréquente que ce n'avait été le cas dans l'étude de phase 2, mais quand même chez 10,5 % des patients, ce qui n'est pas rien. Elles sont essentiellement de grade 1 et donc asymptomatiques pour 7 patients, et de grade 2 pour 18 patientes. Il n'y a pas eu de toxicité grave identifiée, probablement à la fois du fait que les patientes sont incluses à une phase plus précoce de la maladie, sont moins prétraitées, et également du fait des mesures de dépistage précoce et de prise en charge précoce des pneumopathies qui avaient été bien formalisées lors de la conduite de cette étude.

En conclusion, les résultats sont convaincants. Pour être tout à fait honnête, et c'est un avis personnel, ils sont même assez impressionnants au niveau du gain d'efficacité en survie sans progression versus un comparateur que je considérais jusqu'ici comme très bon. Ils correspondent à ce qui était pressenti dans l'étude de phase 2, qui quant à elle était non comparative.

Une critique méthodologique est l'utilisation de la randomisation en ouvert. Puisque les deux traitements se font toutes les trois semaines et tous les deux par voie intraveineuse, il n'y avait pas à mon sens de difficulté particulière. C'est justifié par les problèmes de reconstitution pharmaceutique des deux produits, qui est différente, et du coup un triple aveugle n'était peut-être pas faisable, mais un double aveugle l'était à mon avis. Malgré cela, l'évaluation de la PFS était faite en aveugle par un comité indépendant et le bénéfice est tellement important que l'on a dû mal à imaginer que ce soit faux, donc à mon avis, la démonstration du gain sur la survie sans progression est sans appel.

Néanmoins, nous sommes dans une situation d'accès précoce en deuxième ligne de traitement, donc ce qu'il faut évaluer, c'est la perte de chance à retarder l'utilisation du trastuzumab déruxtécane, puisqu'il est déjà disponible plus tardivement dans la maladie. Théoriquement, pour cela, la démonstration d'un bénéfice de survie sans progression ne suffit pas. Néanmoins, il y a une forte suspicion de bénéfice en survie globale du fait de la tendance, de l'ampleur du bénéfice en PFS et en plus du profil de toxicité qui est différent. Notamment, le moindre risque de neuropathies rend le produit plus facile à manier en tout cas assez fréquemment dans une situation assez fréquente qui correspond aux patientes qui ont des neuropathies résiduelles aux taxanes.

Je reprends les critères de l'accès précoce. La maladie est-elle grave, rare ou invalidante ? Oui.

Concernant l'absence de traitement approprié, vue la très forte suspicion de bénéfice notamment en survie globale, il me semble que le T-DM1 ne peut plus être considéré comme approprié en deuxième ligne, donc j'aurais envie de dire « oui ».

Est-il présumé innovant ? Il me semble que oui.

S'agissant de l'impossibilité de le différer, c'est l'élément discutable, mais encore une fois, pour les raisons que j'ai déjà citées, il me semble que l'on peut répondre « oui ».

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous avons aussi une contribution de Patients en Réseau.

Fatiha Barka, membre de la CT.- Oui. Nous avons une contribution de l'association Patients en Réseau, qui est une association qui regroupe 88 membres adhérents avec des personnes inscrites sur les réseaux sociaux et très actives, qui sont extrêmement importantes, à savoir environ 29 000 abonnés sur Facebook, avec des groupes fermés qui peuvent atteindre jusqu'à plus de 2 500 personnes voire 10 000 personnes sur un groupe qui s'appelle « Mon Réseau Cancer du Sein ».

En ce qui concerne le questionnaire, il a été complété récemment par 14 patients concernés, au mois de mars de cette année. En ce qui concerne la répercussion de la maladie au quotidien sur la qualité de vie, je vais passer parce que nous l'avons déjà vue et vous la connaissez.

Je vais vous parler des attentes en ce qui concerne le traitement étudié. Dans une analyse principale des données de l'étude DESTINY-BREAST03 qui a été présentée à la conférence virtuelle 2021 de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), le trastuzumab déruxtécane a démontré une réduction de 12% du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au trastuzumab emtansine.

Ces mêmes études démontrent une survie sans progression plus élevée, avec une médiane de 15 mois pour les patients traités avec le trastuzumab déruxtécane. La survie sans progression plus élevée est aussi observée dans le sous-groupe de patients présentant des métastases cérébrales stables. Les patients sous ce traitement font part d'une efficacité plus importante et d'effets secondaires moindres par rapport à une chimiothérapie classique.

Les inconvénients constatés sont la fatigue, les troubles digestifs, les problèmes d'alopécie et la sécheresse de la peau et des muqueuses.

Au niveau du PUT-RD, les patients souhaitent recueillir eux-mêmes la nature des effets indésirables, leur durée, leur impact sur leur qualité de vie. Ils souhaitent renseigner les raisons pour lesquelles les traitements sont interrompus, par exemple pour des raisons de symptômes, et pour quelle durée. Ils proposent plus de données de qualité de vie pour faire connaître le fardeau que représente le fait d'avoir une injection à l'hôpital toutes les trois semaines versus une injection sous-cutanée.

Ils ont connaissance des PROMs et ils souhaitent une combinaison de recueils de données sur les effets indésirables et la qualité de vie, avec un questionnaire à compléter à domicile en format papier ou en ligne de manière autonome ou avec le soutien d'aides-soignants de proximité, voire de personnels hospitaliers au moment de l'injection.

Pour eux, il semble nécessaire de prévoir un suivi régulier de proximité entre deux perfusions, soit par l'utilisation d'une application sur les symptômes ressentis à domicile et en lien direct avec le centre de soins, soit par un contact téléphonique régulier du centre de soins pour une évaluation des risques et une prise en charge sans tarder, soit par un suivi s'appuyant sur l'aide d'un soignant de proximité.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Avez-vous des commentaires ou des questions ? Non ? C'est que cela a été clairement présenté.

Julien Peron, membre de la CT.- Je peux peut-être rebondir. Peut-être que l'ANSM en parlant mieux que moi, il y avait une question sur les patientes avec des métastases cérébrales. Pour repositionner le débat, en troisième ligne — c'est-à-dire pas dans la situation concernée aujourd'hui — l'association trastuzumab-capécitabine-tucatinib avait été évaluée dans un essai HER2CLIMB qui avait la grande particularité, que l'on avait un peu applaudi à l'époque, d'autoriser l'inclusion des patients avec des métastases cérébrales actives.

Ils avaient démontré le fait que cela marchait même en cas de présence de métastases cérébrales actives. De plus en plus, en tout cas quand la radiothérapie focale cérébrale n'est pas possible parce qu'il y a des métastases cérébrales multiples, on essaie de temporiser l'indication de radiothérapie encéphalique in toto. En fait on se retrouve de plus en plus souvent à donner des traitements systémiques chez des patientes qui ont des métastases cérébrales actives, donc en train de grossir.

Du coup, on pourrait se poser la question suivante. Exclut-on ces patientes avec métastases cérébrales actives du champ de l'accès précoce ? Personnellement, comme théoriquement on n'a pas accès au tucatinib pour cette situation et comme le comparateur est le KADCYLA, qui n'a pas de raison de faire mieux que le trastuzumab déruxtécane, je ne trouverais pas logique de dire « comme vous avez des métastases cérébrales actives, je préfère que vous receviez du trastuzumab emtansine plutôt que du trastuzumab déruxtécane ». Pour moi, cela n'aurait pas de sens et j'ai envie de dire que nous avons presque plus de données publiées, même si ce sont des données très faibles sur dix patientes, avec le trastuzumab déruxtécane qu'avec le trastuzumab emtansine.

Néanmoins c'est une question qu'il est légitime de se poser parce qu'il y a une sorte de mal être à proposer ce traitement chez des patientes avec métastases cérébrales actives alors que l'on sait que l'on n'a pas de données spécifiquement issues de l'étude princeps chez elles.

Pierre Cochat, Président.- Gwladys, je vous passe la parole.

Gwladys Naissant, pour l'ANSM.- Merci. C'est notre positionnement aussi. Effectivement, dans l'étude, les patients avec métastases cérébrales actives n'étaient pas inclus, donc nous nous étions posé la question de la restriction de l'indication, qui n'est pas proposée au final. En fait, nous nous alignons avec ce qui est fait au niveau de l'Europe. Il faut savoir que le dossier est en cours d'évaluation à l'Europe pour l'extension d'indication et qu'il n'y a pas d'objection majeure concernant l'indication, donc nous nous alignons avec cela. Effectivement, le fait de proposer une restriction d'indication aux métastases cérébrales stables encouragerait la prescription hors AMM de tucatinib, ce qui n'est pas notre position.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais poser à Julien la question de l'explication du différentiel d'efficacité entre les deux molécules. Si j'ai bien compris, c'est le même transporteur. Est-ce parce que le déruxtécane est intrinsèquement plus actif ? Avons-nous des données en monothérapie non liées au trastuzumab ? Avons-nous des explications sur ce différentiel d'efficacité qui semble effectivement très impressionnant ?

Julien Peron, membre de la CT.- Là, je vais faire de l'interprétation pure et dure, parce que je n'ai pas de choses. Il va être difficile de répondre dans le sens où l'emtansine, celui qui est accroché au KADCYLA, a vu son développement de thérapie systémique s'arrêter de façon très rapide du fait d'une toxicité majeure quand il n'était pas associé à un anticorps pour le diriger localement quelque part.

Du coup, nous avons en fait assez peu de données sur l'emtansine, celui qui est associé au KADCYLA. Peut-être que c'est tout simplement une histoire de drogue et que la drogue est plus active. Après, les inhibiteurs de topoisomérase I ne sont pas réputés plus efficaces dans le cancer du sein que les inhibiteurs des microtubules comme l'est l'emtansine, donc j'ai du mal à réellement m'accrocher à cela.

Par contre, une vraie différence est la capacité de diffusion tissulaire du déruxtécane, qui est plus importante que celle de l'emtansine, et ceci est assez clair. On peut imaginer, même si ce n'est que de l'imagination, que le fait d'administrer localement un traitement qui va pouvoir diffuser sur un demi-centimètre un ou centimètre est mieux que d'administrer un traitement qui ne diffuse pas du tout localement et qui reste bloqué ou très proche de son anticorps, parce qu'il y aura toujours la cellule qui ne sera pas ciblée, ou la zone où l'anticorps ne parviendra pas à diffuser comme il faut. C'est plus une histoire de diffusion locale de la chimiothérapie, à mon avis, que de sensibilité des cellules de chimiothérapie l'une par rapport à l'autre, même si évidemment j'en ai pas d'argument fort pour dire cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci. Est-ce que cela passe la barrière hémato-méningée, en ligne avec le questionnement que tu avais tout à l'heure ?

Julien Peron, membre de la CT.- S'agissant du passage de la barrière hémato-encéphalique, en l'absence de métastases cérébrales, la réponse est non. Quand il y a des métastases cérébrales, cette barrière est au moins partiellement rompue, nous le savons. C'est-à-dire que nous avons plein de traitements qui ne passent pas la barrière hémato-encéphalique mais qui marchent sur les métastases cérébrales. Je parle en cancérologie au sens large.

Les deux seules études publiées sur la question du trastuzumab déruxtécane et des métastases cérébrales sont, premièrement, l'étude en sous-groupes de l'étude dont nous venons de parler, qui montre qu'en gros, dans le sous-groupe des métastases cérébrales non actives, l'effet est comparable à celui chez des patientes qui n'ont pas de métastases cérébrales. Évidemment, le niveau de preuve de cette démonstration n'est pas énorme, puisque par définition les métastases cérébrales sont contrôlées.

S'agissant de l'autre donnée, il y a une petite cohorte qui continue à inclure. Dans les données déjà disponibles il n'y avait que dix patientes avec métastases cérébrales progressives traitées

par trastuzumab déruxtécán, et avec, je crois, six réponses cérébrales sur dix patientes, donc un chiffre comparable avec les données publiées de façon plus générale par les grosses études. Même si ce ne sont que dix patientes, c'est un truc qui a beaucoup rassuré et qui fait qu'il y a une tendance à ne plus trop hésiter à essayer le trastuzumab déruxtécán chez des patientes qui ont des métastases cérébrales actives mais asymptomatiques. Néanmoins, ce ne sont que dix patientes.

Pierre Cochat, Président.- Michel voulait intervenir sur ce point.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui. C'était simplement pour aller dans le sens de ce que disait Julien, puisqu'il en a beaucoup parlé. Dans les lésions actives, il y a une rupture de la barrière hématoencéphalique et la preuve en est en particulier qu'une métastase est considérée comme active entre autres parce qu'elle prend le contraste et que la prise de contraste, que ce soit par le gadolinium en imagerie ou l'iode en scanner, traduit une rupture de la barrière hématoencéphalique. Il y a donc incontestablement, dans toutes les tumeurs cérébrales qui prennent le contraste, une rupture de la barrière et donc la possibilité pour que le produit puisse y avoir accès. S'il y a une meilleure diffusion, je crois que dans la présomption où nous sommes, il me paraît difficile d'en priver les patientes qui pourraient éventuellement en bénéficier, sauf s'il avait une toxicité beaucoup plus importante.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Le chef de projet voulait préciser un point.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Le premier point vise juste à vous dire que l'ANSM a précisé le libellé d'indication qui était à l'origine revendiqué par le laboratoire. Le bénéfice/risque présumé positif précisé par l'ANSM est dans un libellé plus précis, bien qu'il corresponde. C'était le premier point. Le deuxième point porte sur le PUT, mais peut-être que vous voulez que j'en parle un peu plus tard.

Pierre Cochat, Président.- Non, tu peux y aller.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sur le PUT, j'ai deux choses. La première était sur le fait que la commission soit bien d'accord, comme le propose Julien Peron et l'ANSM, pour ne pas restreindre l'accès précoce en cas de métastases cérébrales actives. Le deuxième point porte sur les variables d'efficacité à recueillir. Nous vous proposons la survie globale, le temps jusqu'à arrêt du traitement ou décès et la qualité de vie. C'était mes deux points.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres points, bien que nous soyons un peu en retard ? Je propose que nous remettions la diapositive du vote d'accès précoce et que nous nous prononcions sur les quatre points. Nous avons des experts externes pour le dossier suivant.

(est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Nous avons un total de 21 voix pour premier critère, 21 voix pour le deuxième critère, 21 voix pour le troisième critère, et 21 voix pour le quatrième critère.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est donc un avis favorable.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.