



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 juillet 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 allons passer à ENHERTU.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour ce dossier, je fais entrer l'ANSM.

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

(Liora Brunel et Agnès Mambole-Dema rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Merci à l'équipe de l'ANSM de nous avoir rejoints, Liora Brunel et Agnès Mambole-Dema.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous.

Vous examinez l'accès précoce pré-AMM de la spécialité ENHERTU, la base de trastuzumab déruxtécan 100 milligrammes, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement incluant le trastuzumab. ENHERTU se présente donc en troisième ligne de traitement. Pour information, la demande d'AMM est dans une indication un peu plus large jusqu'elle concernera des patients qui ont reçu préalablement une ligne de traitement anti-HER2.

L'ANSM nous a transmis son avis BR positif en date du 13 juillet 2022. Elle reviendra dessus après la présentation. Nous avons comme expertise celle du Docteur Hugues Blondon, qui ne peut pas être présent aujourd'hui en commission mais qui nous a transmis son rapport écrit.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons des petites coupures de son, mais vas-y.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je continue et vous me dites s'il y a besoin que je m'arrête de nouveau.

Concernant le premier critère, c'est-à-dire le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie, il s'agit du deuxième cancer digestif en France, avec une survie au stade métastatique qui est très mauvaise. Le cancer de la jonction œsogastrique représente un tiers des nouveaux cas de cancer de l'estomac et de l'œsophage. Il est le plus souvent asymptomatique au stade précoce, avec une symptomatologie peu spécifique quand elle arrive, et donc un diagnostic qui est souvent tardif et une survie à 5 ans de l'ordre de 6 %.

Hugues Blondon précise en effet dans son rapport que ce type de cancer au stade avancé ou métastatique a un pronostic défavorable avec une médiane de survie d'environ 1 an.

Concernant les traitements appropriés, je vous ai fait apparaître sur cette diapositive les recommandations du Thésaurus national de Cancérologie digestive et les recommandations américaines NCCN en date de 2022. En première ligne de traitement, pour ce type de

cancer HER2 positif, il est recommandé une bichimiothérapie à base de 5-Fluorouracile et de cisplatine ou de trastuzumab anti-HER2.

Pour les patients qui progresseraient, la deuxième ligne se constitue soit d'une monochimiothérapie à base d'irinotécan ou de docétaxel, soit d'une bithérapie à base de CYRAMZA (ramucirumab) et paclitaxel. CYRAMZA a reçu un SMR modéré et une ASMR V.

Les autres possibilités, mais avec un niveau inférieur de recommandation, sont le paclitaxel en monothérapie et le protocole FOLFOX à base de 5-FU et sels de platine ou FOLFIRI, à base de 5-FU et irinotécan.

En troisième ligne, qui est celle qui nous intéresse aujourd'hui, les recommandations hors AMM sont la chimiothérapie cytotoxique non utilisée en deuxième ligne, ou la spécialité LONSURF (trifluridine et tipiracil), qui a reçu un SMR modéré et une ASMR V en 2020.

Hugues Blondon rappelle dans son rapport la chimiothérapie en première ligne associée au trastuzumab. Il précise que les lignes ultérieures de traitement concernent un petit nombre de patients et rejoignent la prise en charge des adénocarcinomes non HER2 positifs.

En deuxième ligne, sont proposées des chimiothérapies cytotoxiques dont le bénéfice est démontré en survie versus placebo. Il rappelle la place de ramucirumab, qui peut être associé au paclitaxel.

En troisième ligne et plus peuvent être proposées une chimiothérapie cytotoxique non utilisée en deuxième ligne et la fameuse spécialité LONSURF. Cette spécialité LONSURF a démontré dans une étude de phase 3 randomisée en double aveugle sur 574 patients asiatiques et occidentaux en troisième ligne ou plus une différence en médiane de survie globale de 2,1 mois et en médiane de survie sans progression de 6 jours.

Hugues Blondon présente LONSURF comme le traitement le mieux validé en troisième ligne, mais il ne s'est comparé qu'au placebo et non aux alternatives possibles, et son bénéfice est relativement faible, de 2 mois en survie globale. Il précise donc que sa place comme traitement approprié est discutable au regard des résultats préliminaires apportés par ENHERTU en survie globale. Nous allons voir ces résultats après. ENHERTU s'est comparé à une chimiothérapie au choix de l'investigateur dans une population asiatique, mais avec un niveau de preuve moins solide.

Si nous passons maintenant au développement clinique d'ENHERTU, l'étude pivotale est l'étude DESTINY-Gastric01. Il s'agit d'une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, comparative versus chimiothérapie au choix de l'investigateur. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient soit de l'irinotécan, soit du paclitaxel. C'est une étude qui a été exclusivement réalisée en Asie chez des patients atteints d'un cancer de l'estomac ou de la jonction gastroœsophagienne et qui avaient progressé après au moins deux lignes de traitement. Nous sommes donc sur un positionnement de troisième ligne, celui de l'accès précoce.

Il y avait 126 patients dans le groupe ENHERTU et 62 dans le groupe contrôle TPC, donc chimiothérapie au choix de l'investigateur. Le critère de jugement principal était le taux de

réponse objective, qui a été retrouvé à 51,3 % pour le groupe ENHERTU versus 14,3 % pour le groupe contrôle, donc une différence significative. On retrouve notamment 11 réponses complètes dans le groupe ENHERTU versus 0 dans le groupe contrôle. On retrouve 50 réponses partielles dans le groupe ENHERTU, donc presque la moitié des patients, versus 8 patients dans le groupe contrôle. On retrouve 42 maladies stables pour les patients du groupe ENHERTU versus 27 patients dans le groupe contrôle.

Un critère de jugement secondaire hiérarchisé était prévu. Il s'agit de la survie globale. Nous retrouvons une médiane de survie globale de 12,5 mois dans le groupe ENHERTU versus 8,4 mois dans le groupe contrôle, soit une différence de 4,1 mois, ce qui est un résultat significatif.

Le laboratoire a également fourni une étude complémentaire, l'étude DESTINY-Gastric02, une étude de phase 2 non comparative mais qui a été réalisée chez des patients aux Etats-Unis et en Europe. Les patients étaient atteints du même type de cancer, mais cette fois nous n'étions pas dans le même positionnement puisque c'était de la deuxième ligne de traitement. 79 patients ont été inclus dans cette étude pour recevoir ENHERTU et le critère de jugement principal était le taux de réponse objective, qui était à 38 %.

S'agissant du plan de développement de ce médicament, il y a une étude de phase 3 en cours, DESTINY-Gastric04, une étude randomisée, comparative versus la bithérapie CYRAMZA + paclitaxel dont je vous ai parlé plus tôt. L'objectif principal sera d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ENHERTU, cette fois en deuxième ligne. Les résultats semblent être attendus pour fin 2024.

Je dis maintenant un mot du profil de tolérance de la spécialité ENHERTU. C'est une spécialité que nous connaissons déjà dans le cancer du sein. L'étude DESTINY-Gastric01 a relevé une exposition de l'ordre de 4,6 mois pour les patients. Nous avons des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 liés au traitement de 75,2 % dans le groupe expérimental versus 43,5 % dans le groupe contrôle. Le profil de tolérance est marqué par une hématotoxicité, donc avec des cytopénies qui correspondent aux événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 liés au traitement les plus fréquents.

J'attire votre attention sur un effet indésirable d'intérêt particulier qui est connu avec ENHERTU. Il s'agit des pneumopathies inflammatoires et interstitielles diffuses, qui font l'objet d'une surveillance et d'un suivi dans le cadre du plan de gestion des risques.

Pour revenir sur le rapport de Hugues Blondon, sur le critère de présomption d'innovation du médicament il précise que le comparateur utilisé dans l'étude DESTINY-Gastric01, à savoir la chimiothérapie au choix de l'investigateur, est pertinent. Le LONSURF n'est pas représenté mais je voulais juste porter à votre attention le fait que l'analyse finale de l'étude pivotale de LONSURF a eu lieu en 2019 et que l'étude DESTINY-Gastric01 a inclus des patients entre 2017 et 2019. On ne pouvait donc pas attendre de comparaison directe entre les deux. Hugues Blondon rappelle que dans l'étude DESTINY-Gastric01, les résultats obtenus sur le critère principal, donc la réponse, ou le critère secondaire hiérarchisé, à savoir la survie globale, sont statistiquement significatifs et cliniquement très pertinents à ce stade de la maladie.

Il précise que la principale difficulté pour interpréter ces résultats est qu'ils ont été obtenus sur une population exclusivement asiatique. L'épidémiologie, les facteurs de risque, le type de tumeur, les modalités de prise en charge et le fond génétique diffèrent d'avec les populations occidentales. Les résultats des études sur les populations asiatiques dans le cancer de l'estomac ne sont donc pas directement transposables à la population occidentale, comme le Thésaurus national de Cancérologie digestive le précise.

Concernant l'étude complémentaire non comparative en deuxième ligne de traitement que j'ai évoquée, DESTINY-Gastric02, Hugues Blondon précise dans son rapport que le taux observé de réponse objective était de 38 % avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 27,3 %. Ces données non comparatives suggèrent donc, dans la population occidentale, un bénéfice plus faible que celui obtenu dans la population asiatique.

Il précise également que le bénéfice potentiel d'ENHERTU sur la survie globale est par ailleurs obéré par les effets indésirables importants du traitement, notamment digestifs, hématologiques, cardiaques et pulmonaires. Les pneumopathies interstitielles sont un effet indésirable potentiellement grave connu. Elles font l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge spécifique.

En résumé, le caractère substantiel du bénéfice présumé du traitement est donc sujet à discussion, notamment du fait de la problématique de la transposabilité à la population française des résultats très encourageants obtenus sur la population asiatique. Comme je vous l'ai précisé, le plan de développement comporte une étude en deuxième ligne, mais aucune nouvelle étude comparative en troisième et plus n'est prévue dans le plan de développement.

Sur le critère de l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement, Hugues Blondon est tout à fait d'accord car comme il le précise, la précocité du traitement est un principe de base de la prise en charge thérapeutique, et particulièrement dans les cancers de l'estomac en ligne avancée, dont le pronostic est défavorable et la médiane de survie de quelques mois.

En conclusion, Hugues Blondon précise que les principaux points qui devront être discutés sont les suivants.

La spécialité LONSURF est-elle un traitement approprié ? À son sens, ce n'est pas un traitement approprié pour les raisons que je vous ai rapportées précédemment.

Le bénéfice présumé d'ENHERTU est-il substantiel dans la population cible, c'est-à-dire la population française ? Il précise que ce point est discutable au vu des données et des effets indésirables graves, mais que dans cette pathologie très grave, avec un besoin insuffisamment couvert du fait de l'efficacité limitée des traitements disponibles, il pencherait pour reconnaître le statut de traitement innovant à titre de pari sur la transposabilité des résultats à la population française.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Avez-vous des questions ou des commentaires sur ce dossier ? Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Le trastuzumab de la première ligne n'est pas le même que celui qui est présenté aujourd'hui ? C'est un autre trastuzumab. C'est cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, le trastuzumab utilisé en première ligne, c'est l'anticorps anti-HER2 que nous connaissons depuis longtemps. L'ENHERTU est un trastuzumab couplé directement avec le déruxtécane, qui est un inhibiteur de topoisomérase I. Cela permet un ciblage des cellules HER2+ et ensuite une activité cytotoxique grâce au déruxtécane qui est couplé à cet anticorps.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une deuxième question pour toi ou peut-être pour les gens de l'ANSM sur le plan de développement du laboratoire. Je n'ai pas bien compris puisqu'ils font une demande en troisième ligne, or, ils font une étude en deuxième ligne. Savent-ils exactement où ils veulent positionner ? Est-ce classique de le positionner sur différentes lignes en espérant qu'il y en a une qui sortira ?

Liora Brunel, pour l'ANSM.- Je peux répondre à cette question. En fait, ils font une demande d'AMM européenne en deuxième ligne. L'indication de l'accès précoce diffère de l'indication demandée dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché. Là, l'étude pivot dans la population caucasienne est bien en deuxième ligne dans le cadre de l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- En fait, c'est pour encourager les praticiens à l'utiliser en troisième ligne parce qu'ils ont quelques données de façon à ce qu'ils prennent l'habitude de l'utiliser pour qu'il remonte en deuxième ligne après ?

Liora Brunel, pour l'ANSM.- C'est aussi parce que comme l'a dit le chef de projet et comme cela a été rappelé par l'expert, on est dépourvu d'arsenal thérapeutique en troisième ligne. C'est vrai que les données reposent principalement sur une population asiatique dont on sait que le pronostic diffère d'une population caucasienne. Néanmoins, l'étude supportive en deuxième ligne dans la population caucasienne conforte quand même l'idée d'une extrapolation.

C'est pour cela qu'à l'ANSM nous avons considéré une présomption forte du bénéfice/risque. Elle doit être confirmée, mais c'est une présomption forte du bénéfice/risque chez les Caucasiens en troisième ligne quand même. Par contre, au niveau européen, il y a encore des discussions sur la deuxième ligne, mais cela ne nous concerne pas aujourd'hui dans l'indication.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Que faites-vous de LONSURF en troisième ligne, alors ? Le besoin médical en troisième ligne est couvert avec le LONSURF, qui a certes un SMR modéré, mais qui a quand même une AMM.

Liora Brunel, pour l'ANSM.- Nous rejoignons l'avis de l'expert.

Pierre Cochat, Président.- Oui, on est d'accord, et comme je vous l'avais dit, mon point de vue là-dessus est clair. Quand on arrive en dernière ligne, le fait qu'il y ait des traitements appropriés, pour moi, n'est pas un obstacle à l'accès précoce. Cela fait une option supplémentaire qui est complètement justifiée en dernière ligne. Cet aspect ne me gêne pas.

Ce qui me gêne davantage, ce sont les ECOG. En troisième ligne, je ne sais pas s'il y a beaucoup de patients ECOG 0 ou 1. C'était l'une de nos réflexions au Bureau. Nous n'avons donc pas

d'idée de la population cible. Nous n'avons pas tellement d'idée s'agissant de savoir qui pourra être traité comme cela. C'est une vraie question. Je ne sais pas si vous avez eu cette réflexion aussi du côté de l'ANSM, mais cela nous questionnait un peu.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux préciser ce qu'a précisé Pierre, dans l'étude, ce sont des patients ECOG 0 ou 1 qui ont été inclus. C'est assez classique dans ce type d'étude. La question que nous nous sommes posée en Bureau, en effet, était de savoir s'il fallait préciser, comme cela a été fait pour LONSURF qui a un profil de tolérance un peu particulier également, dans l'indication de l'accès précoce, que ce traitement est destiné à des patients qui ont un score ECOG 0 ou 1, avec en effet une interrogation quant à savoir s'il y a des patients ECOG 0 ou 1 qui arrivent en troisième ligne.

Liora Brunel, pour l'ANSM.- C'est vrai que c'est une question qui revient souvent puisqu'effectivement, dans les essais cliniques, on inclut des patients ECOG 0 ou 1. En général, nous le précisons dans le résumé des caractéristiques du produit en disant que les données sont limitées dans la population avec ECOG supérieur à 1, sans pour autant contre-indiquer l'indication. Après, ce sera en fonction du bénéfice/risque individuel analysé par le médecin.

Comme on l'a dit, il n'y a pas vraiment d'alternative. Le LONSURF, dans cette population, n'en est pas une et encore moins chez les ECOG supérieurs à 1. Sinon, ce n'est pas un point qui a été abordé en tout cas dans le dossier d'enregistrement.

Pierre Cochat, Président.- Je formule différemment ce que vous venez de dire et ce que je viens de dire. Si on doit inclure des patients au-delà de l'ECOG 0 ou 1 en troisième ligne avec ENHERTU, vous maintenez le BR, mais malgré tout sous réserve de l'avis d'experts, c'est-à-dire du passage en RCP.

Liora Brunel, pour l'ANSM.- Absolument. Ce serait une information à mettre dans le résumé des caractéristiques du produit, dans la note d'information de patient, et avec un passage en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Le Bureau était d'accord là-dessus. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais faire deux remarques. La première est que lors d'une discussion avec l'ANSM, nous avons entendu les mots « présomption d'innovation », et puis le souci de la commission de transparence, « démonstration d'innovation ». En fait, ce qui est intéressant, c'est de savoir qu'il y a un essai de phase 3 qui suit en deuxième ligne. Le mot-clef du compte rendu de Hugues Blondon est qu'il souhaite donner un statut de traitement innovant à titre de pari. Ce pari peut être gagné si on arrive à le démontrer. En fait, cela permet de faire le lien entre la présomption d'innovation au stade où on en est et la démonstration attendue, et de faire ce pari. Je serais donc plutôt en faveur de voter pour.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Au moment du Bureau, et je l'ai entendu de la part de Hugues, il y avait deux éléments. D'une part, il y a une sécurité qui est loin d'être rassurante,

et en contrepartie il n'est pas du tout certain — et pas seulement lui — du fait que cette transposabilité des populations asiatiques à des populations caucasiennes obtienne les mêmes résultats. Je sais bien que nous ne revoyons pas le rapport bénéfice/risque, mais cela interroge quand même quant à la place de ce traitement pour lequel nous n'avons aucune certitude pour les Européens, avec une sécurité dont nous sommes certains qu'elle est quand même loin d'être confortable.

Pierre Cochat, Président. - Je suis d'accord avec toi. La transposabilité depuis l'étude chez les Asiatiques n'est pas bonne. Je suis tout à fait d'accord avec toi. Elle l'est davantage avec l'autre étude, DESTINY-Gastric02, qui est chez des populations américaines et européennes, si je me rappelle bien. Certes, elle est en ouvert, la méthodologie est peut-être moins bonne que celle de DESTINY-Gastric01, mais nous avons quand même des résultats qui vont un peu dans le même sens. Encore une fois, on est en dernière ligne. Les effets indésirables, les pneumopathies interstitielles, qui sont gravissimes, je suis d'accord, sont selon moi des contre-indications qui relèvent d'une RCP. Laisser cette option en dernière ligne me paraît quand même raisonnable, en sachant qu'effectivement il y a des effets adverses importants. Julien ?

Julien Peron, membre de la CT. - J'ajoute un argument de présomption de transposabilité. C'est le fait que nous connaissons déjà le traitement en population caucasienne dans une autre maladie qui est le cancer du sein. Du coup, on a peu d'a priori sur la pharmacodynamie, sur la pharmacocinétique. En gros, on sait qu'il n'y a pas de raison que ce soit différent en population asiatique et en population caucasienne.

Après, nous sommes dans le modèle du cancer de l'estomac et il n'y a pas la démonstration pure et dure de transposabilité, mais comme nous savons que ce traitement marche dans le cancer du sein quand on est HER2 et également quand on est HER2-low, c'est-à-dire quand il est très peu surexprimé, avec une démonstration dans un essai de phase 3 de bénéfice en survie globale, il est difficile d'imaginer que parce que la cellule vient de l'estomac et non pas du sein cette fois-ci cela se mette à ne pas marcher. Après, c'est de la présomption, mais comme nous sommes en train d'évaluer la présomption, elle me semble assez forte.

Pierre Cochat, Président. - Oui, c'est un commentaire important. Je pose juste une question à Julien. Quel bilan fais-tu, dans le cancer du sein, des pneumopathies interstitielles ?

Julien Peron, membre de la CT. - Il y en a. Depuis que nous faisons la surveillance hyper régulière tous les deux mois par scanner — et nous sommes en train, même si c'est local, d'ajouter des EFR en plus des scanners tous les deux mois pour regarder les signes précoces d'apparition de pneumopathie interstitielle — nous avons l'impression que nous les dépistons assez tôt pour pouvoir stopper le traitement et mettre la cortisone avant de nous retrouver avec des problématiques sévères qui vont altérer la capacité fonctionnelle des patients, voire risquer le décès, puisque dans la phase 2 dans le cancer du sein on avait observé des décès liés aux pneumopathies. Je ne vais pas dire qu'il n'y en aura aucune, mais il y en a peu ou en tout cas il n'y en a plus à ma connaissance, dans l'expérience récente de l'utilisation du traitement.

Pierre Cochat, Président. - Serait-il pertinent d'ajouter, dans nos recommandations, d'envisager un dépistage ?

Julien Peron, membre de la CT.- Il faut savoir que le fait de faire la surveillance très régulière est assez étonnant parce que c'est vraiment quelque chose qui est passé dans l'usage alors que c'est quelque chose qui était obligatoire dans les essais cliniques d'utilisation de l'ENHERTU et qui n'a pas été formalisé de façon obligatoire avec un risque précis dans les ATU, donc dans les RCP. Corrigez-moi si je me trompe à l'ANSM. Par contre, c'est vraiment passé dans l'usage. C'est-à-dire que je ne connais pas de centre qui ne fasse pas la surveillance par scanner de façon hyper régulière même si je ne sais pas si c'est deux mois exactement pour tout le monde.

Pierre Cochat, Président.- Du côté de l'ANSM, est-ce que ce sera dans le RCP ?

Liora Brunel, pour l'ANSM.- Nous avons fait une ATU de cohorte avec ENHERTU et nous avons exigé des scanners tous les deux mois. Je pense que cela vient de là. Avec le Covid, il n'était pas évident d'avoir ce suivi donc nous ne l'avons pas maintenu de façon aussi rapprochée et ce n'est pas quelque chose qui est demandé au niveau européen, mais nous pouvons tout à fait le redemander aujourd'hui dans le PUT, surtout si c'est bien fait et possible en pratique clinique. C'est quelque chose que nous avons déjà abordé avec le laboratoire et ils sont prêts à l'ajouter aussi. C'est quelque chose que nous pouvons remettre dans le PUT et dans le RCP.

Julien Peron, membre de la CT.- Je pense que c'est une bonne idée, notamment du fait que ce sont de « nouveaux médecins » qui ne connaissent pas encore le produit qui vont l'utiliser, et qui pourraient donc tout à fait considérer comme mineur le problème de la pneumopathie.

Liora Brunel, pour l'ANSM.- Nous sommes d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet voulait réintervenir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous projette le projet PUT que nous avons fait vraiment sur le modèle de l'ancienne ATU et surtout d'ENHERTU dans le cancer du sein. Ce risque de pneumopathie interstitielle diffuse est bien notifié dans le PUT, tout comme le risque de neutropénie et la toxicité cardiaque qu'il est possible de retrouver avec ENHERTU. Ce ne sont pas des données que nous souhaitons collecter, mais ce sont des choses que nous avons mises en avant pour les praticiens et pour que la vigilance soit de mise.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous parlez beaucoup de la transposabilité de l'Asie à l'Europe. Ce qui m'a frappée, dans la comparaison des deux essais, c'est le taux de réponse. Je me serais attendue, en deuxième ligne, à un taux de réponse plus élevé qu'en troisième ligne. Or, il est nettement plus bas puisque même la borne supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à ce que l'on observe dans l'autre essai. Comment expliques-tu cela ?

Julien Peron, membre de la CT.- L'argument que je donnais en prenant l'exemple du cancer du sein, c'était surtout en disant que j'étais rassuré au niveau de la pharmacocinétique et que je n'imaginais pas qu'elle puisse être vraiment très différente. En plus, ce sont des anticorps.

Par contre, on peut tout à fait imaginer que l'expression du HER2 à la surface des cellules cancéreuses soit différente et moins hétérogène en Asie qu'en Europe. On sait que ce ne sont

pas les mêmes cancers, donc cela peut être différent. Je ne serais pas « choqué » que les résultats, en termes d'efficacité, ne soient pas strictement transposables.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ma question est différente. Si c'était la même population, par exemple si l'essai en deuxième ligne était fait chez les Asiatiques, est-ce que logiquement tu t'attendrais à un taux de réponse supérieur en deuxième ligne par rapport à la troisième ligne ? C'est ma question.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, cela laisse quand même supposer une détérioration de l'effet chez les Européens. Non ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, on peut l'imaginer. C'est imaginable, en une fois, en raison de différences de la tumeur elle-même entre les deux populations, et pas en raison de différences des individus et de la pharmacocinétique. C'est possible.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- L'essai de phase 3 est en deuxième ligne et va inclure des Européens ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Quand aurons-nous les résultats ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour l'étude de phase 3, a priori, d'après Clinical Trials Vendors, c'est pour fin 2024. Je ne sais pas si vous avez plus d'informations sur cette étude de phase 3 sur le calendrier.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Enfin, ils ne font que des essais en ouvert. Pourquoi choisir le taux de réponse en critère de jugement principal alors que l'essai est conduit en ouvert ?

Julien Peron, membre de la CT.- Pour l'histoire de l'ouvert, à mon avis, la raison est qu'ils ont dû considérer — de façon discutable — que comme l'alternative était taxol-ramucirumab, cela imposait des traitements hebdomadaires et donc des venues régulières en hôpital de jour et qu'il était compliqué de prévoir un placebo en faisant venir les gens en hôpital de jour pour rien. À mon avis la raison est celle-ci. C'est discutable parce que ce n'est pas infaisable. C'est compliqué.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Albert a une dernière question.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'était pour revenir à ce que disait Julien au départ sur la transposabilité à partir du moment où il y a une action sur un marqueur spécifique. Est-ce que quels que soient les autres marqueurs ce que tu dis est valable ? Est-ce que ce que tu dis est prouvé ? Ta supposition, qui consiste à dire que si cela marche sur le sein cela doit marcher aussi sur l'estomac, est-elle une réalité prouvée aujourd'hui pour l'ensemble des thérapies ciblées ?

Julien Peron, membre de la CT.- Absolument pas. C'est une thérapie ciblée, mais c'est un peu particulier dans le sens où c'est un anticorps conjugué. C'est-à-dire que ce n'est pas une

thérapie ciblée dans le sens où cela va aller bloquer une voie de signalisation intracellulaire, où l'on sait qu'il y a une hétérogénéité absolument majeure qui est valable avec quasiment tous les marqueurs et quasiment toutes les voies de signalisation. Selon le modèle de cancer, telle mutation du génome tumoral n'aura pas exactement la même conséquence parce qu'il y aura d'autres voies parallèles qui seront activées ou non activées, donc il y aura une vraie hétérogénéité de l'effet.

Ici, c'est un peu différent puisque c'est un anticorps conjugué. C'est-à-dire que le but est d'aller accrocher à la surface de la cellule cancéreuse un anticorps qui va délivrer localement la chimiothérapie avec un effet immunologique lié à la présence de l'anticorps qui recouvre la cellule cancéreuse, ce qui va attirer le système immunitaire et donc déclencher l'effet anticancéreux, ainsi que l'effet cytotoxique local de la chimiothérapie, et également un peu – et donc presque à la marge et c'est plutôt le rôle de l'anticorps lui-même et non pas de l'anticorps conjugué – le fait de bloquer la voie de signalisation HER2, qui est un oncogène.

Du coup, effectivement, ici le but est d'avoir la cible à la surface de la cellule cancéreuse. Si elle est là et que l'anticorps arrive à diffuser au bon endroit, oui, cela va marcher. Il est difficile d'imaginer que cela ne marche pas. Par exemple, il y a ce type de traitement qui existe en hématologie. Si cela marche, quel que soit le « nom » du cancer parce qu'il y a plein de cancers rares, cela va marcher parce qu'il suffit d'avoir la cible. Il me paraît difficile d'imaginer l'inverse.

Par contre, ce qui est tout à fait possible, c'est que la hétérogénéité tumorale soit différente d'une population à l'autre. Je ne dis pas que c'est le cas, mais si jamais il y avait une hétérogénéité de l'expression de HER2 beaucoup plus importante en Occident qu'en Asie, on pourrait imaginer une hétérogénéité de l'effet. Par contre, si l'on va regarder les cellules et que l'on voit qu'il y a une expression très homogène de HER2, il n'y a pas de raison d'imaginer que cela ne va pas marcher puisque la cible est là et le but est juste que l'anticorps aille se fixer sur la cible.

Pierre Cochat, Président. - Nous n'avons pas de données populationnelles là-dessus ?

Julien Peron, membre de la CT. - Non. Les données sont celles qui ont été citées et nous n'avons pas mieux pour l'instant.

Sylvie Chevreton, membre de la CT. - J'avais une dernière question. Que va-t-il se passer si l'essai est négatif ?

Pierre Cochat, Président. - L'accès précoce est pour une durée limitée. Nous le reverrons à ce moment-là.

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - Puis-je poser une petite dernière question à l'ANSM ? Combien y a-t-il eu d'ATU demandées ?

Liora Brunel, pour l'ANSM. - Il n'y a pas eu d'ATU puisqu'ENHERTU dispose déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans le cancer du sein. Nous ne pouvons donc pas faire de compassionnel sur ENHERTU.

Pierre Cochat, Président. - Je vous propose de voter dans l'indication affichée.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- J'ai juste une question, Pierre. Dans les fibroses pulmonaires idiopathiques, on contrôle tous les mois au début, puis tous les trois à six mois ensuite le scanner thoracique. Je crois que Serge n'est pas là, mais ne pourrions-nous pas demander à mettre dans le PUT le délai de contrôle des scanners thoraciques ? Est-ce que deux mois ce n'est pas trop souvent ou, à l'inverse, au tout début du traitement, trop espacé ? Si c'est le principal effet indésirable, il faudrait plutôt bétonner cet aspect. Pourrions-nous poser la question, à un pneumologue ou à des gens qui ont l'habitude du produit, de ce délai de scanner tous les deux mois ? C'est assez inhabituel pour la fibrose pulmonaire.

Pierre Cochat, Président.- Je verrais plutôt cela dans le RCP que dans le PUT.

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Oui, ou dans le RCP, mais il s'agirait de faire préciser par un pneumologue le délai de surveillance du scanner haute résolution. Il faut mettre aussi « haute résolution » de façon à ce que l'on soit bien efficace pour le contrôle de la tolérance.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi sur le principe mais après, pour le formaliser, c'est un peu difficile. Est-ce que le passage par une RCP — au sens multidisciplinaire — n'est pas suffisant ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Je ne sais pas si c'est suffisant.

Julien Peron, membre de la CT.- Si jamais il y avait des arguments pour imposer une surveillance particulière, il faudrait le faire ici, puisque la RCP ne le fera pas. La RCP, qui sera une discussion entre un chirurgien viscéral, un oncologue et un radiothérapeute, n'aura pas d'expertise naturelle sur la surveillance d'une potentielle fibrose pulmonaire.

Il y a même un projet de recherche qui est en train de se monter pour regarder si on est plus performant avec différentes méthodes de surveillance, mais pour l'instant je ne suis pas au courant d'arguments pour proposer une autre surveillance que celle qui avait été proposée initialement dans le cadre de l'AMM, c'est-à-dire tous les deux mois, parce que personne n'a fait autre chose pour l'instant. C'est un sujet de recherche néanmoins.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. C'est un sujet de recherche et nous aurons les données du PUT là-dessus, pour le coup. Je vous propose de procéder comme nous l'avons fait les autres fois. C'est-à-dire que nous votons dans la globalité, pour ou contre l'accès précoce, et s'il y a une majorité de votes contre, nous reviendrons sur chacun des points d'éligibilité.

Sophie Kaley, pour la HAS.- Par rapport aux discussions, nous vous proposons de voter dans l'indication qui est affichée à l'écran, mais de demander à ce que ce soit après avis d'une RCP.

(Il est procédé au vote.)

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Pour ce vote, nous avons 16 votants. Nous avons 14 voix favorables, 1 voix contre et 1 abstention. C'est donc une adoption.

Pierre Cochat, Président.- C'est une adoption d'accès précoce. Très bien, merci.