



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 octobre 2022

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.- Merci à Julien, qui vient de se connecter pour ce dossier. Comme nous avons un peu d'avance, est-ce que les associations seront en ligne au bon moment ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons une association, les Triplettes, à qui nous avons donné l'horaire de 12 heures 15 pour la connexion, c'est-à-dire l'heure de programmation.

Pierre Cochat, Président.- Ce qu'il y a, c'est qu'elles se connectent en principe après que nous ayons fait les présentations que vous allez faire. Il y a également l'association Patients en réseau.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, avec un rapport écrit présenté par Jean-Pierre.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Puisque les Triplettes n'ont pas besoin d'être là pour les présentations, nous pouvons peut-être commencer avec le chef de projet, Julien et Jean-Pierre.

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

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est une demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité ENHERTU, à base de trastuzumab déruxtécan. C'est un traitement composé du trastuzumab, que l'on connaît avec HERCEPTIN, associé à un dérivé d'irinotécan, un autre cytotoxique qui est utilisé par ailleurs dans plusieurs cancers, notamment les cancers digestifs.

La demande se présente pour une indication en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2 faible, non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins une ligne de chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont développé une récurrence de la maladie pendant ou dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante. Je reviendrai sur la définition de « faible », qui se définit par l'immunohistochimie avec un score 1 ou un score 2 et par une hybridation, c'est-à-dire une amplification du gène, négative.

Par ailleurs, ce libellé d'indication se poursuit par une précision importante. Les patients atteints d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positif doivent aussi avoir reçu au moins une hormonothérapie et être non éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie. En clair, on est dans le cancer du sein avec HER2 faible, au stade avancé, qu'il soit localement avancé ou métastatique, chez des patients qui sont au moins à partir de la deuxième ligne de traitement de chimiothérapie, qui auraient déjà reçu l'hormonothérapie s'ils y étaient éligibles, et qui ne sont plus éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie.

Je me permets de vous préciser que le libellé initial de cette indication revendiquée par la firme s'adressait à des patients qui ont reçu une ligne antérieure de traitement sans précision du fait que ce soit spécifiquement la chimiothérapie. L'ANSM a modifié le libellé, et c'est sur ce libellé que le BR a été qualifié de positif, à partir de la deuxième ligne de chimiothérapie.

Je vous dois une précision sur le HER2 faible dont nous parlons tout à l'heure pour vous dire que le rôle du HER2 est de contrôler une protéine située à la surface des cellules et impliquée

dans la croissance de ces cellules. Si le gène HER2 change, cela risque de favoriser une croissance tumorale. Les cellules saines contiennent normalement deux copies du gène HER2. Quand ce nombre de copies augmente dans une cellule, cela engendre une surproduction de la protéine HER2, que l'on dit « surexprimée ».

Il existe deux tests pour donner le statut HER2. Il y a l'immunohistochimie qui évalue la quantité de protéine HER2 présente dans les cellules cancéreuses. Ce score est de 0 à 3. Au score 0, il n'y a aucune expression, c'est le HER2 négatif. Ensuite, nous avons les scores 1, 2 et 3.

L'amplification en hybridation in situ sert à confirmer les scores qui sont intermédiaires, c'est-à-dire les scores 1 ou 2, qui sont intermédiaires entre le score 3 et le score négatif à l'immunohistochimie, pour lequel l'anatomopathologiste déclare que le HER2 est négatif. Pour les scores intermédiaires 1 et 2, il faut qu'il passe par l'amplification en hybridation in situ, qui évalue cette fois-ci le nombre de copies du gène HER2 présent dans les cellules cancéreuses. C'est binaire, positif ou négatif.

Jusqu'à présent, nous avions HER2 positif ou négatif. Quand on parlait d'absence d'expression, donc de HER2 négatif, on sous-entendait une immunohistochimie avec un score 0 ou bien une immunohistochimie avec un score 1 ou 2 et une vérification amplification qui était négative.

S'agissant de la surexpression du HER2, c'est-à-dire pour laquelle on dit qu'il est positif, soit on a un score d'immunohistochimie de 3, pour lequel il est déclaré positif, soit on est dans le doute et il faut aller sur la vérification au niveau du gène, donc évaluer le nombre de copies du gène par l'amplification. Pour le déclarer positif quand on a un score en immunohistochimie de 1 à 2, il faut que cette amplification soit positive.

Désormais, et cela n'a changé que récemment, depuis l'avènement de ces traitements pour le score HER2 faible qui n'existait pas avant, puisqu'avant c'était soit négatif soit positif, nous avons une strate au milieu qui est la faible expression. Celle-ci concerne l'immunohistochimie avec un score 1 ou 2 et avec une amplification qui soit négative, puisque si celle-ci est positive le patient est déclaré HER2 positif.

Du coup, nous avons maintenant trois strates. La première est l'absence d'expression à l'immunohistochimie, donc le score 0 qui donne un HER2 négatif. La deuxième est le HER2 faible, avec un score 1 ou 2, mais avec l'amplification négative. Ensuite, nous avons la troisième qui inclut le reste, c'est-à-dire soit d'emblée un score de 3 à l'immunohistochimie, soit un score de 1 ou 2 avec une amplification positive. Voilà pour l'introduction, puisque c'est un peu compliqué de comprendre le contexte de l'indication qui est libellée comme cela et l'étude sur laquelle nous allons nous appuyer pour donner ou pas l'accès précoce.

Je me permets de vous préciser que les recommandations du GEPICs, le groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques, ont été renouvelées en intégrant le score HER2 faible. Il y a aussi une mise à jour des recommandations d'un deuxième groupe qui est l'Association française de l'assurance qualité en anatomie pathologique, qui regroupe des anatomopathologistes. Ces deux sociétés savantes ont déjà intégré dans leurs recommandations la recherche du HER2 faible, qui ne modifie pas le test lui-même puisqu'il existe déjà, mais qui modifie un peu les strates.

J'ajoute un autre élément qui sera l'objet de discussions pour comprendre un peu l'étude. Pour la stratégie thérapeutique dans le cancer du sein, qu'il soit métastatique ou localement avancé, on a quelques éléments à prendre en compte dans la stratégie pour guider la prise en charge, notamment parce qu'il existe des traitements qui ciblent ces points, comme le HER2 positif ou négatif. Cela modifie un peu la prise en charge. S'il est positif, on a des traitements ciblés pour le HER2, comme HERCEPTIN. Pour les récepteurs hormonaux, c'est pareil. C'est positif ou négatif et ils sont déclarés positifs dès lors qu'il y a un récepteur à l'œstrogène ou la progestérone qui est positive. On a également le statut PARP avec les inhibiteurs du PARP qui est un traitement dédié.

Pour rappel, quand on parle de statut triple négatif, on pense à HER2 négatif et au statut hormonal négatif pour les deux récepteurs.

Nous arrivons au dossier que nous évaluons aujourd'hui, qui est fondé sur une étude de phase 3 qui s'appelle DESTINY-BREAST04. C'est une étude comparative qui a été menée en ouvert versus un traitement au choix de l'investigateur, et qui était les monochimiothérapies utilisées notamment en deuxième ligne de traitement.

Elle a été menée chez 557 patients atteints d'un cancer du sein HER2 faible, c'est-à-dire l'immunohistochimie avec un score 1 ou 2 et l'amplification du gène négative. C'était des patientes qui avaient une tumeur non résécable ou métastatique. Le critère principal était la survie sans progression dans la population RH+, avec les récepteurs hormonaux. Ce critère principal était aussi jugé dans la population totale de l'étude.

Il y avait des critères secondaires hiérarchisés, notamment la survie globale, qui a été testée elle aussi dans la population RH+, donc avec récepteurs hormonaux, et dans la population globale de l'étude. La qualité de vie était un critère exploratoire.

Sur le schéma de la séquence hiérarchique, comme vous le voyez ici, la survie sans progression a été d'abord testée sur la population RH+, puis sur la population totale. Ensuite, on passait sur la survie globale sur la population RH+, avec récepteurs hormonaux, et sur la population globale.

Je laisserai la parole à notre expert pour commenter les résultats et déterminer éventuellement la place que pourrait occuper cette spécialité dans la stratégie thérapeutique. Je vous rappelle que nous avons deux contributions d'associations. La première est celle du collectif Les Triplettes Roses, via une audition. Nous avons également une contribution écrite de Patients en réseau.

Julien Peron, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je vais juste redire un mot sur l'indication, puisqu'une des particularités de ce traitement et donc de son indication est de venir un peu chambouler la stratification classique que nous avons des cancers du sein. Très schématiquement, avant, il y avait d'une part les cancers du sein HER2 positifs, et ce qui nous intéressait dans le HER2 positif, c'était avant tout une définition génétique qui est l'amplification du gène ERBB2 qui codait pour HER2. Le fait de quantifier en immunohistochimie la quantité de récepteurs HER2 à la surface des cellules cancéreuses était utilisé avant tout comme un surrogate. C'est-à-dire que quand c'était vraiment très intense,

on parlait du principe qu'il y avait presque obligatoirement une amplification d'ERBB2 en dessous.

En deuxième, il y avait les HER2 négatifs et récepteurs hormonaux positifs. En troisième, il y avait les triples négatifs. Cela fait assez longtemps que toutes les nouvelles indications de traitement respectaient consciencieusement chacune de ces trois cases en sachant que cette stratification en trois correspondait à des réalités à la fois biologiques et génétiques, à des réalités pronostiques, et de fait à des réalités thérapeutiques.

Pourquoi est-ce que l'indication qui arrive chamboule les choses ? C'est premièrement parce qu'elle utilise l'immunohistochimie HER2, qui était utilisée jusqu'ici pour définir le sous-groupe HER2+, mais cette fois-ci dans les deux autres sous-groupes, c'est-à-dire les triples négatifs et les RH+ anciens HER2-, pour définir un nouveau sous-groupe dit « HER2low » qui a été très bien défini par le chef de projet.

Nous sommes sur deux anciennes strates utilisées, les triples négatifs et les RH+/HER2-, et on prend au sein de ces deux anciens grands sous-groupes une sous-population de chacun de ces deux sous-groupes.

Du coup, pour vous décrire le paysage thérapeutique, cela m'oblige à m'intéresser à la façon traditionnelle de prendre en charge ces patientes dans les deux sous-groupes concernés. Premièrement, c'est le sous-groupe RH+, donc récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatifs, qui est le sous-groupe dominant en termes de nombre. Dans ce sous-groupe, il y a un vrai consensus pour dire que la première ligne de traitement à la phase métastatique est l'association d'une hormonothérapie et d'un inhibiteur de CDK4/6. Je ne vais pas rentrer dans le détail pour indiquer de quel inhibiteur de CDK4/6 et de quelle hormonothérapie il s'agit, parce que cela dépend de plein de sous-groupes.

En deuxième ligne de traitement, c'est un peu plus ouvert. Soit il y a une stratégie de refaire une deuxième ligne d'hormonothérapie typiquement associée à l'évérolimus, soit on passe directement à la chimiothérapie, et on rentre alors dans les stratégies de monochimiothérapie séquentielles avec surveillance de la progression sous chacune des lignes de chimiothérapie et donc avec changement de chimiothérapie en cas de progression.

Dans le cancer du sein triple négatif, la première ligne dépend de l'expression du PD-L1 au niveau tumoral évalué par le CPS. S'il est positif, supérieur ou égal à 10, l'indication est une chimiothérapie associée à une immunothérapie avec pembrolizumab. S'il est négatif, soit il y a une mutation du gène BRCA et on peut proposer un inhibiteur de PARP, soit c'est une monochimiothérapie plus ou moins bévacicumab. Ensuite, en cas de progression, on repart, un peu comme dans les tumeurs RH+, dans une stratégie de monochimiothérapie séquentielle.

Ensuite, il y a le sacituzumab govitecan, qui est un autre anticorps conjugué différent de celui que nous évaluons maintenant. Même si dans les deux cas l'anticorps est différent, puisque dans le sacituzumab govitecan c'est un anticorps anti-TROP2 alors que celui que nous évaluons aujourd'hui, le trastuzumab déruxtécan, est un anticorps anti-HER2, dans les deux cas, il y a une chimiothérapie qui est accrochée. Dans les deux cas, cette chimiothérapie est un inhibiteur de topoisomérase I, néanmoins ce n'est pas le même donc nous ne pouvons pas

dire qu'ils sont strictement interchangeables. C'est la même classe de chimiothérapie qui est accrochée, mais ce n'est pas la même drogue.

Le sacituzumab govitecan est maintenant disponible en France en situation de deuxième ou troisième ligne. Pourquoi dis-je cela ? C'est parce que l'indication est après deux lignes de chimiothérapie antérieures, mais une de ces chimiothérapies peut avoir été réalisée en situation adjuvante, en situation de maladie localisée, et c'est pour cela qu'à la phase métastatique, le sacituzumab govitecan est utilisé soit à la deuxième soit à la troisième ligne de traitement. Il a un SMR important et une ASMR III depuis avril 2022 et il est actuellement utilisé en accès précoce post-AMM.

Nous arrivons ensuite à notre étude. Le trastuzumab déruxtécane a été évalué dans un essai randomisé en 2 pour 1 versus une chimiothérapie au choix de l'investigateur. C'est un choix de comparateur assez classique justement dans le cancer du sein métastatique du fait de la multiplicité des lignes de chimiothérapie disponibles qui sont sélectionnées par les investigateurs en fonction du profil d'événements indésirables connu et de la tolérance anticipée de façon individualisée pour chaque patient.

Une particularité de cette étude est qu'elle a inclus de façon privilégiée les cancers du sein HER2low, mais positifs pour les récepteurs hormonaux. Il y a uniquement un petit sous-groupe de 63 patientes qui étaient négatives pour les récepteurs hormonaux, et même dans la stratégie de test, l'idée était de l'évaluer en premier dans le sous-groupe RH+, qui était donc un groupe favorisé. Il y avait une hypothèse que le traitement marcherait particulièrement dans ce sous-groupe RH+.

Les patientes devaient avoir reçu au moins une chimiothérapie dans le contexte métastatique antérieur pour pouvoir être incluses ou avoir rechuté de façon très précoce dans les 6 mois suivant la fin d'une chimiothérapie adjuvante. On est donc effectivement en deuxième ligne ou plus. Néanmoins, la population finale de l'étude était une population fortement prétraitée puisque plus de 60 % des patientes avaient reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie antérieures à la phase métastatique. C'est donc une population assez avancée dans le traitement.

Comme souvent dans ce type d'étude, la chimiothérapie qui a été privilégiée comme comparateur par les investigateurs est l'éribuline, dans plus de 50 % des cas dans notre étude. Il est à noter que la randomisation de l'étude avait été stratifiée de façon assez pertinente sur le niveau d'expression de HER2 en immunohistochimie, soit une croix soit deux croix. C'était les deux strates. Il y a également une stratification selon le nombre de lignes de traitement antérieures et selon le prétraitement ou pas par un inhibiteur de CDK4/6 pour les tumeurs RH+, avec évidemment également une strate spécifique pour les RH-.

Au niveau des résultats, ce sont des résultats qui correspondent à des résultats définitifs, mais avec un suivi qui est néanmoins pour l'instant assez court. Il n'y a pas encore eu d'analyse actualisée. Le suivi médian est de 16 mois. Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression dans le sous-groupe RH+, qui encore une fois est le sous-groupe largement dominant. La médiane passe de 5,4 mois à 10,1 mois. Cela correspond à un hazard ratio à 0,51 et c'est très statistiquement significatif, avec des courbes de survie sans progression qui se

séparent de façon très harmonieuse. Ce sont en gros les mêmes résultats dans la population globale quand on ajoute la soixantaine de patients RH-. On a un peu la même ampleur d'effet.

Quand on regarde la survie globale, c'est encore une fois très positif. Dans le sous-groupe RH+, la médiane de survie globale passe de 17,5 mois à 23,9 mois, un hazard ratio à 0,64. Évidemment, le suivi est encore un peu court pour qualifier les courbes de survie globale d'harmonieuses, mais elles semblent se séparer de façon harmonieuse et il n'y a en tout cas pas de croisement de courbes. L'ampleur d'effet est tout à fait importante.

Il y a un focus légitime à faire sur le petit sous-groupe exploratoire des tumeurs négatives pour les récepteurs hormonaux. L'impression sur ce sous-groupe, qui encore une fois est petit, avec en plus une randomisation en 2 pour 1 qui fait que l'on compare 40 patients à 20 patients, est qu'il a l'air d'y avoir un effet thérapeutique favorable du trastuzumab déruxtécane versus la chimiothérapie au choix de l'investigateur, avec des médianes de survie sans progression qui passent par exemple de 2,9 mois à 8,5 mois, et une survie globale qui passe de 8,3 mois à 18,2 mois en estimation ponctuelle de médiane. Par ailleurs, le taux de réponse est largement augmenté. Il passe dans la population globale de 16,3 % à 52,3 %.

S'agissant de la tolérance, même si on commence à connaître la tolérance du trastuzumab déruxtécane puisque c'est un traitement déjà utilisé dans le cancer du sein formellement HER2+ selon l'ancienne classification et dans le cancer de l'estomac à une dose un peu supérieure, on aurait pu espérer que ce soit mieux supporté qu'une chimiothérapie intraveineuse puisque c'est un anticorps conjugué. Ce n'est pas le cas. C'est un profil de tolérance qui correspond à celui d'une chimiothérapie, avec principalement des nausées, des troubles hématologiques, de l'alopécie, de la fatigue, des diarrhées.

Une spécificité du profil de tolérance est la survenue de pneumopathies interstitielles. Dans l'étude, c'est arrivé chez 12,1 % des patients. Cela correspond à peu près à ce qui est connu. Nous avons eu beaucoup de pneumopathies notamment graves dans les essais de phase précoce dans le cancer du sein HER2+ métastatique. Là, nous en avons moins de graves, probablement parce que les investigateurs ont pris l'habitude de réaliser la détection précoce par scanners réguliers de la survenue d'une pneumopathie, et donc ensuite de les traiter par corticothérapie quand elles surviennent. C'est donc un effet secondaire connu, mais à prendre en compte. Surtout, il me semble légitime dans le cadre d'un accès précoce d'imposer le même type de surveillance que ce qui avait été fait pendant toutes les ATU du trastuzumab déruxtécane, c'est-à-dire d'imposer une surveillance pulmonaire assez stricte tous les deux ou trois cycles, et plutôt tous les deux cycles.

En conclusion, si nous regardons les quatre critères, je n'ai pas trop de doute à répondre que oui, les quatre critères de l'accès précoce sont remplis. Une question qui me taraude est que le traitement n'est pas si évident à placer, notamment dans le cancer du sein triple négatif HER2low puisque son positionnement par rapport au sacituzumab govitecan peut poser question.

Ils ne sont pas toujours concurrents, puisque parfois le sacituzumab govitecan ne peut pas être réalisé en deuxième ligne puisque ce n'est pas son indication, mais de façon très fréquente les patients ont reçu un traitement adjuvant et donc le sacituzumab est disponible

dès la deuxième ligne du traitement de la phase métastatique, et les deux indications se retrouvent donc de fait concurrentes.

Il me semble, mais c'est un avis personnel, que le niveau de preuve du sacituzumab govitecan est meilleur puisqu'il a bénéficié d'une étude dédiée dans la population triple négative, une étude de phase 3 comparative qui a démontré son bénéfice en survie globale par rapport à la chimiothérapie au choix de l'investigateur, là où le trastuzumab déruxtécane le démontre aussi, mais dans un petit sous-groupe très minoritaire chez les patientes triples négatives.

Néanmoins, il n'y a pas de comparaison frontale des deux études donc il me semble qu'il ne serait pas forcément légitime de modifier l'indication, et je ne suis même pas sûr que ce soit faisable. Par contre, dans une éventuelle stratégie, il me paraît pertinent de rappeler le positionnement du sacituzumab govitecan dans cette indication et le fait qu'on ne puisse pas formellement positionner un traitement par rapport à l'autre.

Si vous avez des questions, je suis évidemment tout disposé à tenter d'y répondre.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, Julien. Nous allons peut-être écouter d'abord les associations. Jean-Pierre, veux-tu parler d'abord ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est comme vous voulez.

Pierre Cochat, Président.- Vas-y.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Il s'agit de l'association Patients en réseau, que nous avons déjà vue. C'est une association créée il y a huit ans qui est dans une démarche de demande d'agrément du ministère de la Santé. Elle a 88 adhérents, mais elle fonctionne sur des réseaux, un réseau privé et un réseau Facebook, avec au total 43 000 utilisateurs et abonnés et plus de 80 % liés au cancer du sein.

Ils ont fait un questionnaire lors d'une semaine de septembre et ont eu 10 réponses avec des femmes jeunes, pour 70 % entre 35 et 54 ans, pour 60 % soignées dans des centres de lutte et pour 40 % soignées dans des CHU ou cliniques. Il y a eu 4 répondantes dont on connaît le statut HER2 faible, 2 qui sont diagnostiquées d'un cancer du sein métastatique hormonodépendant et 2 triples négatifs.

Ils précisent plus tard que pour eux, les tumeurs HER2 faibles sont fréquentes et représentent plus de la moitié des cancers du sein. Ils citent la référence dans le Bulletin du cancer. Ils disent que les HER2 faibles étaient traités jusqu'à aujourd'hui comme des HER2 négatifs. Ils précisent plus loin que l'indication concernera environ 5 000 patients par an en France.

Je suis obligé de passer sur le verbatim sur l'impact de la maladie qu'on connaît par ailleurs pour aller à l'essentiel. S'agissant des attentes, ils citent évidemment l'efficacité aléatoire de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées, les toxicités importantes et la médiane de survie faible. L'attente pour le médicament est importante, bien entendu.

Il y a une mention sur les effets indésirables, puisque pour 75 % des répondantes les effets apparaissent rapidement et de façon aléatoire, pris en charge par traitements

symptomatiques. Il y a des traitements symptomatiques pour 5 répondantes, une réduction de dose pour 2 patientes et un arrêt du traitement pour 1 patiente.

Sur le PUT-RD, elles ont une remarque sur les PROMs en disant que les deux PROMs, EORTC QLQC-30 et QLQ-LC, sont adaptés pour les effets cliniques en phase 3, mais ne semblent pas adaptés pour elles pour les données de vie réelle. Par ailleurs, elles n'ont pas eu connaissance du PUT-RD.

Elles signalent un risque de confusion de médicament puisque plusieurs médicaments comportent du trastuzumab, donc elles pointent le risque d'erreur d'administration. Le nom du médicament doit donc être vérifié par l'infirmière en lien avec le patient.

Pour elles, les HER2 faibles représentent plus de la moitié des cancers du sein. Elles font remarquer que les laboratoires de pathologie ne doivent rien modifier à leurs techniques habituelles calibrées selon les recommandations de l'ASCO et du GEPICIS. Elles attendent donc de nouvelles options thérapeutiques telles que l'ENHERTU.

Voilà ce que je peux dire.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Peut-être que nous pouvons faire entrer l'association Les Triplettes.

(Claude Coutier rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame. Je suis désolé pour le retard que nous avons. Nous avons déjà écouté la présentation d'ENHERTU par notre chef de projet et nos experts, suivie d'une autre association. Nous vous donnons maintenant la parole.

Claude Coutier.- Merci à vous. Je suis Claude Coutier, Présidente du collectif Triplettes Roses, et je suis moi-même une femme atteinte d'un cancer du sein triple négatif en situation métastatique.

De combien de temps de présentation est-ce que je dispose ?

Pierre Cochat, Président.- Vous avez cinq minutes environ.

Claude Coutier.- Le collectif Triplettes Roses œuvre pour la cause des femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, principalement en faisant connaître les particularités de ce cancer. Notre fer de lance est l'accès aux traitements novateurs et de soutenir la recherche.

J'avais envie de vous rappeler également deux ou trois éléments sur le cancer du sein triple négatif. Ce sont 15 % des cancers du sein donc 9 000 nouveaux cas par an. Cela concerne principalement des jeunes femmes, puisque 40 % ont moins de 40 ans, mais c'est surtout un cancer dit de mauvais pronostic avec, selon les chiffres de 2018, un taux de récurrence de 30 % à 3 ans après l'annonce du diagnostic et une médiane de survie de 14 mois selon les chiffres de 2018. Vous l'avez compris, nous sommes donc dans une situation très critique. Nous n'avons pas le temps d'attendre, nous voulons des solutions rapidement parce que nous sommes face à des urgences de vie.

Par rapport à cela, je pensais qu'il était intéressant de zoomer sur ce que nous avons aujourd'hui comme arsenal thérapeutique lorsqu'on est en situation métastatique. Là, c'est vraiment un truc hyper simplifié. Heureusement, depuis très peu de temps nous avons des possibilités récentes, avec l'immunothérapie et les inhibiteurs de PARP quand on est BRCA, mais comme vous pouvez le voir cela ne concerne pas tout le monde. Pour avoir accès à l'immunothérapie, il faut être PD-L1 et c'est seulement 30 % à 40 % de la population. Les mutations BRCA pour les triplètes, c'est 10 % à 15 %. Nous avons donc finalement plus de 50 % de la population qui est encore à base de chimiothérapie, avec une efficacité de très courte durée.

Depuis peu, nous avons accès à un anti-TROP2, qui est le sacituzumab govitecan, qui permet finalement à 35 % des triplètes de gagner en survie globale, mais trop rapidement on tombe sur un enchaînement de lignes de chimiothérapie et on arrive en impasse thérapeutique. Avec les 14 mois de médiane de survie, même si on les a améliorés dernièrement, on est quand même loin d'un résultat énorme.

Nous sommes bien, malgré ces nouvelles thérapies, dans une espérance de vie dramatiquement courte, comme vous avez pu le voir et le constater, sans aucune guérison possible.

Or, ENHERTU va concerner 35 % des triplètes, puisque 35 % des femmes atteintes d'un cancer du sein triple négatif sont HER2low. On est sur des résultats très importants, avec un taux de réponse de 50 %, et on double quasiment la survie sans progression.

Je fais juste une petite remarque. Dans l'essai clinique DESTINY-BREAST04, il y a beaucoup plus de cancers du sein triples négatifs qu'on pourrait le croire parce que les normes ont été définies selon les normes américaines. Or, comme vous le savez, pour être triple négatif selon les normes américaines, il ne faut pas dépasser 1 % de récepteurs aux hormones. Or, dans la population française, on est entre 1 % et 10 %. Finalement, nous avons beaucoup plus de cas qui correspondent au triple négatif dans cette étude.

Vous l'avez compris, pour nous c'est un réel espoir de vivre beaucoup plus longtemps et mieux pour toutes les triplètes en situation métastatique. Finalement, si je reprends le petit schéma que je vous ai présenté tout à l'heure, vous voyez que nous sommes dans une situation où nous avons plus de 50 % de la population qui ne peut pas bénéficier de ces dernières innovations. Elles sont magnifiques, mais ce taux reste énorme. Finalement, ici, même si le TRODELVY est une avancée remarquable et inestimable, il fonctionne seulement pour 35 % des patientes.

Que signifie l'arrivée d'ENHERTU ? Cela signifie que dans ce périmètre-là, on va apporter de l'espoir supplémentaire pour 35 % des triplètes et que cela va fonctionner dans 50 % des cas. Je vous assure que quand on est dans des situations métastatiques, je vois ces triplètes au quotidien et elles partent. Ce sont de jeunes mamans. On n'a pas d'espoir à leur apporter et on ne peut vraiment pas faire l'impasse sur solution pour les triplètes. C'est ce que je synthétise ici.

Pour nous, c'est une avancée supplémentaire concrète et significative. On parle de 35 % des femmes qui vont être concernées avec un taux de réponse de 50 %, ce qui est énorme. Cela

veut dire qu'il y a l'espoir de vivre plus longtemps et pourquoi pas jusqu'à une réponse métabolique complète. Pourquoi est-ce que je me permets de mettre cela ? C'est parce qu'il y a dernièrement une tripléte qui a témoigné avec ce traitement-là, et aux derniers examens, il n'y a plus rien de visible au TEP scanner. C'est pour cela que je me suis permise d'écrire cela parce que c'est un cas concret dans la vraie vie et je ne vous raconte même pas l'espoir que cela peut représenter. C'est énorme.

J'ai aussi des témoignages de femmes qui sont en impasse thérapeutique, et avoir du HER2low, c'est sortir de cette impasse thérapeutique et pouvoir espérer vivre encore plus longtemps.

D'autre part, ENHERTU est quelque chose qui est maîtrisé, que l'on connaît. On est donc dans un risque qui est tout à fait acceptable et que nous sommes prêtes à prendre.

J'ai essayé d'être rapide.

Pierre Cochat, Président.- Votre présentation était parfaite.

Claude Coutier.- Je suis prête à répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Avez-vous des questions ou des commentaires pour Madame Coutier ? Nous avons eu en amont toutes les présentations par les experts et l'autre association, ce qui explique qu'il n'y a peut-être pas besoin d'explications complémentaires, mais nous avons très bien compris d'une part la gravité de la situation et d'autre part le bénéfice attendu de ce produit. C'est clair.

Claude Coutier.- J'ai parlé au nom des triplétes parce que je parle de ce que je connais, mais il est évident que c'est tout aussi important pour les RH+, nous sommes d'accord là-dessus. Je milite aussi pour que ce soit généralement accordé pour l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2low, bien évidemment.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Un grand merci pour votre présentation claire et synthétique.

(Claude Coutier quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une question à Julien sur ce concept de HER2low, parce que cela peut nous concerner aussi dans le digestif notamment dans l'estomac. C'est quelque chose que je n'ai pas trop vu jusqu'à présent et je voulais savoir si c'était un concept qui avait été développé par des académiques sur un rationnel quelconque ou si c'est justement issu des essais thérapeutiques suscités par ce produit.

Julien Peron, membre de la CT.- Initialement, le concept est académique, mais il est connu de tout le monde, généralisé et diffusé, depuis que les industriels ont mis une drogue en face et du coup une option thérapeutique et une conséquence. La raison de cela est qu'initialement, dans le développement des anti-HER2, il était pensé que leur efficacité serait avant tout liée au blocage de la voie de signalisation intracellulaire déclenché par l'activation du

récepteur HER2, qui entraîne une signalisation intracellulaire de prolifération, de survie, etc., qui existe d'ailleurs.

En réalité, on s'est rendu compte qu'une part importante si ce n'est la plus importante de l'efficacité des traitements anti-HER2 était liée à l'effet immunologique des anticorps anti-HER2, donc en premier le trastuzumab, un peu sur le modèle du rituximab dans les hémopathies, qui est plus considéré comme une immunothérapie ou comme une thérapie ciblée. En fait, c'est ce même mécanisme d'action qui était efficace.

Du coup, cela a amené à se poser la question suivante. Si jamais ce n'est pas l'effet sur la voie de signalisation intracellulaire qui entraîne l'efficacité d'anti-HER2, il n'y a peut-être pas besoin d'avoir une amplification de HER2 pour avoir le bénéfice.

Là, la recherche a commencé à s'activer sur les tumeurs qui sont HER2+ dans le sens où elles ont du HER2 à la surface des cellules mais sans avoir l'amplification, donc en gros les HER2low. Il me semble que cela a moyennement marché au départ et ce qui a fait que l'industriel s'est lancé, c'est qu'ils ont accroché le déruxtécane, avec deux caractéristiques :

- le fait que la bi-protéine qui accroche l'anticorps à la chimiothérapie est faite pour se dégrader lors du contact avec la cellule ;
- le fait que la molécule est toute petite et du coup diffuse de façon un peu plus large que ne le faisait l'emtansine dans le trastuzumab emtansine autour des cellules, par exemple.

Ils se sont donc dit « cela vaut le coup d'essayer », et cela marche. Ce n'était pas gagné d'avance, et d'ailleurs quand ils ont lancé leurs études HER2low, l'enthousiasme pour inclure était modéré, mais il se trouve que cela a très bien marché dans l'essai de phase 2, et du coup évidemment l'enthousiasme a pris, et il y a les résultats que nous avons aujourd'hui.

Évidemment, dans d'autres tumeurs qui sont HER2+ mais qui n'ont pas d'amplification, comme c'est le cas dans le cancer du poumon ou même en digestif, on peut espérer que l'efficacité soit la même.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur la classification HER2 faible, parce que dans ton rapport, Julien, tu mentionnais le fait que la reproductibilité était pour le moment médiocre. Je ne me rappelle plus si c'était ce terme.

J'ai cru comprendre qu'il y avait des standardisations en cours de mise en place. Si en dépit de cela il y a une mauvaise classification, est-ce que ce sera une classification qui se fera plutôt vers le HER2 négatif ou plutôt vers le HER2 positif ? C'est la première question.

La deuxième question, toujours dans les classifications, est de savoir si le critère PARP, qui n'est pas pris en compte dans les triples négatifs, induit un groupe quadruple négatif ou si cela se ventile autrement.

Ma dernière question est la suivante. Le sacituzumab n'a été développé que pour les HER2 positifs, si j'ai bien compris. Avec le concept de HER2 faible, va-t-il falloir reventiler l'efficacité ?

Voilà mes trois questions.

Julien Peron, membre de la CT.- Sur la première question, clairement, à mon avis l'histoire n'est pas finie pour le testing. Pourquoi ? Nous avons des recommandations qui existent, les anatomopathologistes ont des recommandations qui sont d'ailleurs anciennes pour définir ce qu'est un score 0, un score 1 ou un score 2. Il suffit donc de les appliquer et on arrive à trouver qui est HER2low.

En réalité, il y a plein de kits qui existent pour les anatomopathologistes pour tester HER2. La reproductibilité du test est plutôt très bonne pour classer HER2 sur les scores 3, 2 et 1, qui étaient les seuls trucs qui nous importaient il n'y a pas si longtemps que cela, et donc forcément ils ont mis l'accent là-dessus au moment d'évaluer les différents kits qui arrivaient sur le marché.

Maintenant, tout nous intéresse. C'est-à-dire que nous sommes intéressés par la classification 1 versus 2, 2 versus 3, mais aussi 0 versus 1. Du coup, quand on compare les kits entre eux, en réalité ce n'est pas très bon. Est-ce que cela va aller dans un sens ou dans l'autre ? Ma réponse est que tout dépend du kit utilisé. Il y a des kits qui en trouvent plus et des kits qui en trouvent moins.

Là, il faut soit un effort de standardisation à faire au niveau des industriels pour que les kits trouvent à peu près la même chose, soit que tout le monde se mette à utiliser le kit qui a été utilisé dans l'étude, soit que les anatomopathologistes classent différemment selon la sensibilité du kit qu'ils utilisent. L'histoire n'est pas complètement finie et très honnêtement, je ne saurais pas te dire quel kit est le mieux. Vaut-il mieux en trouver le plus possible ou le moins possible ? Je ne sais pas.

Ensuite, la deuxième question était avec le sacituzumab govitecan. Nous n'avons aucune information sur l'effet du trastuzumab déruxécane post-sacituzumab govitecan et vice-versa. Nous avons des raisons de craindre que l'effet du deuxième soit moins bon après l'utilisation du premier parce que ce sont des molécules de la même classe, mais ce n'est pas le même anticorps qui les amène donc peut-être que ce que je dis est faux. C'est à vérifier. En tout cas, ce sera l'objet de futures recherches et pour l'instant je n'ai aucune façon d'évaluer l'efficacité de l'un ou de l'autre après le premier, ce qui évidemment pourrait compter dans la stratégie thérapeutique qui sera finalement celle retenue dans cinq ans par la communauté. Pour l'instant, il est vraiment trop tôt pour en dire quoi que ce soit.

Quelle était la troisième question ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'était pour les PARP.

Julien Peron, membre de la CT.- Les PARP, c'est minoritaire. Cela concerne à la fois les triples négatifs et les RH+, même si c'est un peu plus fréquent dans les triples négatifs que dans les RH+, notamment BRCA1 qui est très associé au phénotype triple négatif. J'ai envie de dire que

là, comme ce n'est vraiment pas le même mécanisme d'action, a priori on va conserver la volonté de mettre les inhibiteurs de PARP dès que possible.

C'est une volonté assez partagée liée au fait que dans les études de sous-groupe, notamment les études de l'olaparib, il avait l'air d'y avoir un bénéfice notamment en survie globale qui était principalement observé dans le sous-groupe des patientes qui avaient reçu le traitement précocement dans la stratégie, même si c'est une étude exploratoire, donc a priori on va garder l'idée de mettre l'olaparib avant et ensuite on va dérouler le reste de la stratégie thérapeutique après progression sous inhibiteur de PARP comme les autres. Ce n'est pas formellement compté comme ligne de chimiothérapie de toute façon.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voudrais reformuler ma question la plus importante de manière générique. Les problèmes de reproductibilité aujourd'hui exposent-ils au fait que ce médicament, qui n'est pas dénué de iatrogénie, soit administré à des gens pour lesquels cela ne marchera pas ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je n'ai aucun moyen de répondre scientifiquement à ta question. La seule façon d'y répondre serait de reprendre les lames de l'étude en question, d'évaluer avec tous les kits possibles le statut HER2 et de regarder ceux qui sont classés HER2 score 0 par d'autres kits si jamais chez eux cela n'a pas l'air de marcher, et dans ce cas on dirait « il faut essayer d'avoir un test moins sensible ».

Évidemment, on peut aller dans ce sens-là mais pas dans l'autre sens, qui consisterait à regarder les éventuels faux négatifs du test qui ont été classés HER2 négatifs par le test utilisé dans le cadre de l'étude et qui en réalité auraient pu être positifs avec d'autres tests. Je ne sais pas. C'est un accès précoce, donc il y a de la littérature à suivre.

Pierre Cochat, Président.- Catherine Simonin a mis une question dans le tchat. Veux-tu la poser ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est juste sur la limite entre HER2low à 2 et HER2 à 3, donc positif. Est-elle franche ou est-ce laissé à l'appréciation des anatomopathologistes ?

Pierre Cochat, Président.- Il y a en plus le problème des kits dont parlait Julien.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui mais du coup, entre 2 et 3, il peut certes y avoir de petites variations d'un kit à l'autre, mais c'est là où tout l'effort a été fait. Jusqu'ici, pour rappel, le score 3 voulait dire que ce n'était pas la peine de faire l'hybridation in situ et d'aller regarder l'amplification du gène, puisqu'on savait que c'était positif. À un score de 2, on n'est pas sûr, on va tester l'amplification du gène. À 1 et 0, il n'y a pas, ce n'est pas la peine d'aller tester l'amplification du gène. Ce qui était important, c'était donc la limite entre 1 et 2 et la limite entre 2 et 3, donc c'est globalement bien fait. Les kits sont très reproductibles de l'un à l'autre pour le classer. Là où c'est plus difficile, c'est entre 0 et 1.

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Je propose que nous passions à un vote global d'accès précoce sur lequel nous reviendrons si la réponse est négative.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 18 voix favorables et 1 abstention.