



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 février 2023

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 – Extension d’indication

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à ENHERTU. Julien est le rapporteur et il n’y a pas de contribution.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous évaluez aujourd’hui la demande d’extension d’indication de la spécialité ENHERTU, à base de trastuzumab déruxtécane, en comprimés pelliculés, dans l’indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résectable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2.

Cette indication est superposable à celle de l’AMM obtenue par le laboratoire le 12 juillet 2022 et à l’accès précoce octroyé le 19 mai 2022. Le laboratoire revendique un SMN important, une ASMR II versus KADCYLA (trastuzumab emtansine) et un ISP.

Je vais laisser Julien Peron vous décrire plus précisément la stratégie thérapeutique, mais il est à noter que les recommandations européennes ont été mises à jour en 2021 et 2022 et préconisent désormais le trastuzumab déruxtécane comme traitement de référence pour les patients HER2 positif en deuxième ligne du traitement du cancer du sein non résectable ou métastatique chez les patients ne présentant pas de métastases cérébrales et les patients présentant des métastases cérébrales stables. KADCYLA, le comparateur de l’étude qui vous sera présenté ensuite, était préalablement identifié comme le traitement de référence dans les différentes recommandations.

La demande d’extension d’indication repose sur les résultats d’une étude de phase 3. Il s’agit d’une étude multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert, dont l’objectif était de démontrer la supériorité d’ENHERTU en traitement adjuvant après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante par rapport au traitement standard, trastuzumab emtansine, en termes de survie sans progression et de survie globale.

Les principaux critères d’inclusion étaient un statut ECOG de 0 ou 1, une éligibilité à la prise d’une hormonothérapie en monothérapie, l’absence de métastases cérébrales cliniquement actives et symptomatiques, et l’absence d’antécédent de pneumopathie interstitielle diffuse ayant nécessité l’administration de stéroïdes ou de pneumopathie interstitielle inflammatoire actuelle ou suspecte.

La randomisation a été stratifiée selon le statut des récepteurs hormonaux, le traitement antécédent par pertuzumab et les antécédents de maladie viscérale.

Dans le cadre de cette étude, ENHERTU a démontré sa supériorité par rapport au traitement KADCYLA sur le critère de jugement principal qui était la survie sans progression et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était la survie globale, avec un hazard ratio de 0,64, les médianes de survie n’ayant pas été atteintes dans les deux groupes, et une différence absolue sur l’estimation ponctuelle du taux de décès de 9,3 points.

Concernant le profil de tolérance d’ENHERTU, il peut globalement être considéré comme moins bon que celui de son comparateur, mais acceptable au vu du profil d’efficacité. Il est

marqué notamment par des événements gastro-intestinaux et hématologiques et par le risque important identifié au PGR de pneumopathie interstitielle diffuse et de pneumopathie inflammatoire.

Les analyses sur les critères de qualité de vie étaient exploratoires et n'ont donc pas été décrites dans l'avis qui vous a été proposé.

Il y a très peu de points de discussion, mais on peut notamment discuter :

- le fait que beaucoup de patients n'avaient pas reçu de pertuzumab au préalable alors qu'il fait partie du traitement de référence en première ligne dans les différentes recommandations ;
- l'absence de conclusions formelles sur la qualité de vie compte tenu du caractère exploratoire des analyses ;
- l'absence de données en cas de métastases cérébrales symptomatiques, qui comme je vous le disais étaient un critère de non-inclusion de l'étude. En prenant en compte l'absence d'alternative ayant démontré une efficacité dans ce contexte dans la stratégie actuelle.

Je vais maintenant céder la parole à Julien Peron, qui a accepté d'expertiser ce dossier et que je remercie.

Julien Peron, membre de la CT.- Merci beaucoup. Nous avons déjà parlé plusieurs fois du trastuzumab déruxtécane. C'est l'un des gros blockbusters récents, une des nouvelles molécules vraiment les plus pertinentes développées ces derniers temps à mon sens. Nous l'avons déjà vu plusieurs fois dans plusieurs indications, mais notamment dans deux que nous avons évaluées et qui sont maintenant fusionnées dans l'indication que nous évaluons aujourd'hui puisqu'il s'agit du cancer du sein métastatique HER2 positif — selon l'ancienne dénomination du HER2 positif — et ayant reçu au moins une ligne, ce qui veut dire que nous évaluons à la fois la deuxième ligne de traitement et les lignes ultérieures, en sachant que jusqu'à présent nous avons évalué d'abord un accès conventionnel à partir de la troisième ligne et un accès précoce pour la deuxième ligne.

Les cancers du sein HER2 positif représentent 20 % des cancers du sein. Historiquement, c'est associé à un mauvais pronostic, ce qui a été largement contrebalancé par le développement des anti-HER2. Maintenant, à la phase métastatique, c'est au contraire le sous-type de cancer du sein qui a le meilleur pronostic sous traitement.

En tant qu'anecdote, je vais dire que la classification immunohistochimique des cancers du sein a été chamboulée récemment par l'identification du sous-groupe HER2low, donc avec faible expression de HER2, mais ceci est en dehors du cadre de l'indication du jour.

Pour ces traitements réellement HER2 selon l'ancienne dénomination, le traitement est très bien standardisé en première ligne. C'est pertuzumab, trastuzumab plus un taxane. En cas de progression, le standard jusqu'à il y a deux ans était, sans ambiguïté, le trastuzumab emtansine, donc le KADCYLA, qui était déjà considéré comme une molécule très active et qui avait démontré un bénéfice en survie globale avec un haut niveau de preuve.

En troisième ligne de traitement, de façon historique avant 2021, il y avait le choix, c'était moins standardisé, mais le traitement considéré comme le plus standard était l'association de capécitabine, donc une chimiothérapie orale, avec un anti-HER2 qui pouvait être soit le trastuzumab soit le lapatinib, et ces associations étaient les deux qui étaient systématiquement choisies dans les essais randomisés, dans le bras comparateur.

Il y a deux « nouvelles stratégies », en tout cas depuis deux ans. Il y a l'association de capécitabine, trastuzumab et tucatinib, qui a démontré une amélioration en survie globale largement pertinente cliniquement par rapport à capécitabine-trastuzumab. En gros, si jamais il n'y avait eu que lui, ce serait devenu la troisième ligne de traitement standard. A été développé en parallèle le trastuzumab déruxécane, que nous évaluons donc aujourd'hui. Une question avait été, en tout cas pour la troisième ligne, de savoir comment on positionnait l'un par rapport à l'autre. Cette question devient obsolète, puisqu'avec le dossier que nous présentons aujourd'hui, le trastuzumab déruxécane se positionne maintenant plutôt en deuxième ligne de traitement, et du coup va être administré avant le tucatinib.

Le trastuzumab déruxécane est un anticorps conjugué. C'est-à-dire que c'est un anticorps anti-HER2. C'est en fait le trastuzumab auquel est accrochée une chimiothérapie cytotoxique par un linker, et le principe est donc de réaliser une distribution de la chimiothérapie à la fois sur une plus longue durée, puisque le linker va se dégrader progressivement, donc avec une meilleure pharmacocinétique, et probablement une meilleure biodistribution puisque c'est une distribution de la chimiothérapie plus en interstitiel et moins en intraveineux.

Il y a deux essais versés au dossier. Il y a l'essai DESTINY-BREAST-03, qui en gros est l'essai de deuxième ligne versus T-DM1, qui est donc le bon contrôle, et l'essai DESTINY-BREAST-02, qui est l'essai randomisé également, mais cette fois-ci en troisième ligne et plus, donc versus l'une des associations, capécitabine + trastuzumab ou capécitabine + lapatinib. Dans les deux cas, les bras contrôle sont parfaits et sont non discutables.

Comme on sent que le trastuzumab déruxécane va plutôt arriver en deuxième ligne, l'essai qui nous intéresse peut-être le plus est justement l'essai qui l'évaluait en deuxième ligne versus KADCYLA, donc DESTINY-BREAST-03. C'est un essai bien monté et bien conduit, qui a inclus entre 2018 et 2020. Dans les éléments notables de la population incluse, on peut noter qu'il y avait 16 % des patients qui avaient des métastases cérébrales à l'inclusion, mais qui étaient contrôlées, donc qui avaient été irradiées au préalable. C'est important parce que les métastases cérébrales sont un problème fréquent, voire très fréquent dans les cancers du sein métastatiques HER2+. Comme attendu, 75 % des patients avaient des métastases viscérales, donc c'était largement majoritaire. Environ 50 % des patients étaient effectivement en deuxième ligne de traitement. C'est lié au fait que les inclusions étaient internationales.

Il est à noter qu'il n'y avait « que » 60 % des patients qui avaient eu le pertuzumab en première ligne. Ceci est lié également au fait que les inclusions aient été réalisées de façon internationale dans des pays qui n'avaient peut-être pas tous un accès équitable au pertuzumab.

Les résultats sont assez impressionnants, surtout quand on sait que le KADCYLA était déjà considéré comme un traitement très actif, avec un bénéfice en survie sans progression absolument majeur, avec un hazard ratio à 0,28. Ce n'est pas tous les jours que l'on observe

ce type de bénéfice. Il y avait des médianes de survie sans progression qui passaient de 6,8 mois à une médiane non atteinte, et des courbes qui s'écartent de façon extrêmement notable. On peut noter que le suivi reste relativement modeste, ce qui fait que cela ne permet pas de savoir ce que l'on espère avec ces traitements qui ont une action immunologique. Ce que nous espérons, c'est avoir de vrais très longs répondeurs, mais pour l'instant nous ne sommes pas en situation de pouvoir quantifier ou même d'affirmer l'existence de très longs répondeurs, voire de guérisons, sous ces traitements.

Le deuxième critère qui était un critère analysé de façon hiérarchisée était la survie globale, donc avec un contrôle du risque alpha. Il est à noter qu'il y avait 16 % des patients du bras KADCYLA qui avaient reçu le trastuzumab déruxtécán après échec du trastuzumab emtansine. Il y a donc 16 % de « cross-overs ». C'est un relativement faible nombre, mais cela peut changer un peu l'estimation de l'effet sur la survie globale. Néanmoins, quel qu'il arrive, malgré ces 16 %, après un suivi médian de 28 mois, ce qui est bien, mais relativement modeste en tout cas pour le très long terme, il y a un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale, un hazard ratio à 0,64 et des médianes de survie globale non atteintes. C'est donc un bénéfice clair et évidemment cliniquement pertinent et même de grande ampleur sur la survie globale.

Un autre critère notable est le taux de réponse, qui était de 80 %. On est en deuxième ligne de traitement. On a déjà 80 % de taux de réponse en première ligne et on réobtient 80 % en deuxième ligne, dont 21 % de réponses complètes, ce qui est quand même assez bien.

Je vais aller un peu plus vite sur l'essai DESTINY-BREAST-02 qui est l'essai en lignes ultérieures, en troisième ligne et plus. J'ai déjà dit que le bras contrôle était bon. Je vais m'intéresser principalement aux résultats. C'était un peu le même type d'analyse. Après 21 mois de suivi, a d'abord été analysée la survie sans progression. On a un hazard ratio à 0,35, des médianes de survie sans progression qui passent de 7 à 18 mois, donc là aussi un bénéfice absolument majeur et statistiquement significatif évidemment. À nouveau, nous avons la survie globale en critère d'analyse secondaire hiérarchisé, qui retrouvait à nouveau un bénéfice à peu près de même ampleur, statistiquement significatif, avec un hazard ratio à 0,66. Cette fois-ci, il y a eu 25 % de cross-overs, donc de patients du bras contrôle qui, après échec, avaient reçu le trastuzumab déruxtécán. ...

Dans cette étude, le taux de réponse était un peu plus faible. Il n'était pas de 80 %, il était de 70 %, mais encore une fois c'est 70 % chez des gens qui avaient reçu trois, quatre, cinq lignes de traitement antérieures, donc c'est quand même une molécule vraiment très active.

Nous allons peu parler de la survie globale parce que les deux essais étaient en ouvert. C'est d'ailleurs l'une des critiques que l'on pourrait faire. Les deux essais étaient en ouvert, mais les questionnaires de qualité de vie ont tout de même été collectés et on ne voit pas de différence majeure, en termes de qualité de vie sous traitement, entre les bras traitement dans une étude comme dans l'autre. Par contre, on retarde la progression de la maladie de façon importante, donc on observe également une amélioration du temps de survie sans dégradation définitive de la qualité de vie dans les bras trastuzumab déruxtécán.

Au niveau toxicité, on est sur une toxicité de type chimiothérapie. C'est loin d'être un traitement anodin au niveau de son profil toxique. Quand je dis « type chimiothérapie », c'est

qu'on est vraiment sur la toxicité d'un inhibiteur de topoisomérase de type I, c'est-à-dire une toxicité digestive marquée, l'alopécie, une toxicité hématologique avec des neutropénies, de la fatigue. Un élément intéressant est qu'il n'y a pas de neuropathie. C'est souvent une limite et en tout cas c'était une limite que nous avons pour traiter ces patients qui avaient été souvent préexposés aux taxanes, parfois deux fois, une fois en adjuvant et une fois en première ligne métastatique, et c'était l'un des problèmes que nous avions avec le trastuzumab emtansine. C'est qu'il pouvait aggraver les neuropathies des patientes. Du coup, celui-ci en fait peu, voire pas.

Par contre, un problème bien spécifique dont nous avons déjà parlé est celui des pneumopathies infiltratives diffuses. Il y avait notamment eu des décès toxiques liés à cela dans l'essai de phase 2 que nous avons évalué ici dans le cadre d'un premier accès précoce en ligne avancée, et dans l'accès conventionnel en ligne avancée. On peut donc considérer qu'il y a entre 10 % et 15 % de pneumopathies infiltratives diffuses qui arrivent. Dans les essais les plus récents, grâce à la surveillance proactive pulmonaire, on n'a pas eu de décès et on a peu de grades 4. Il n'y avait d'ailleurs pas de grades 4 dans l'essai de deuxième ligne. Néanmoins, c'est clairement un point de vigilance, mais qui je pense est maintenant largement acquis par la communauté onco-sénologique.

En conclusion, ce sont des résultats que je considère très convaincants et même impressionnants, en réalité, qui clairement positionnent le trastuzumab déruxtécane comme la deuxième ligne de traitement de référence. Comme je l'ai dit, ma critique est la randomisation en ouvert notamment pour l'essai versus trastuzumab emtansine, d'autant plus que ce sont des traitements qui se font tous les deux en hôpital de jour, tous les deux toutes les trois semaines.

C'est vrai qu'on aurait pu se dire qu'un essai en aveugle était possible. Bon. Ils l'ont justifié en disant que ce n'est pas la même façon de reconstituer les traitements pour la pharmacie, ce qui me semble être une mauvaise excuse, puisqu'on peut imaginer que l'investigateur et le patient sont en aveugle, mais pas le pharmacien, mais c'est comme cela. De toute façon, les critères de jugement, à la fois la PFS revue par un comité de relecture indépendant et la survie globale, sont des critères de jugement assez solides qui font que cette critique n'est peut-être pas très pertinente.

Nous avons donc une double démonstration dans deux essais, à des lignes un peu différentes, du bénéfice en survie globale et d'un bénéfice majeur en survie sans progression.

La revendication d'ASMR II se justifie par l'argumentaire du laboratoire qui est que malgré la situation métastatique, le laboratoire dit qu'il considère que c'est un traitement à objectif curatif, ce qui me semble bien discutable. En tout cas on peut l'espérer, mais on n'a pas le suivi pour affirmer l'objectif curatif de ce traitement. Du coup, je proposerais un SMR important et une ASMR III.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Julien. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux questions, Julien. La première porte sur les modalités de gestion de la pneumopathie interstitielle iatrogène. Est-ce un arrêt complet du médicament ou est-ce un espacement ou une diminution des doses ? Une sous-question est

de savoir si, par hasard, les gens qui ont une pneumopathie interstitielle ont alors une perte du bénéfice du traitement. C'est ma première petite question.

Ma deuxième question est la suivante. Je voulais avoir ton sentiment sur le fait qu'on ne traite pas les métastases cérébrales. Je suppose que c'est parce que pharmacologiquement on suppose que cela ne passe pas la barrière hémato-méningée du fait de la taille de l'anticorps, mais on sait que les métastases cérébrales ont une barrière hémato-méningée qui est altérée, donc on pourrait imaginer qu'il y ait un effet sur les métastases.

Julien Peron, membre de la CT.- Tu as parfaitement raison, et même il y a un effet sur les métastases avec maintenant plusieurs grosses cohortes de patients avec des métastases actives, c'est-à-dire non irradiées, des métastases en progression au niveau cérébral au moment de l'initiation du traitement, avec des taux de réponse qui sont de 75 % au niveau de la réponse cérébrale. Clairement, les métastases cérébrales actives non contrôlées ne sont pas, dans la pratique courante, une limitation pour initier le traitement par trastuzumab déruxécane.

Ce n'est plus un argument, comme cela a pu l'être à un moment pour privilégier le tucatinib, qui était une petite molécule que l'on aurait pu attendre mieux passer la barrière hémato-encéphalique. Maintenant, cet argument ne tient plus du fait de plusieurs cohortes qui ont démontré de façon systématique la très bonne efficacité, même en cas de métastases cérébrales actives.

Pour la question des pneumopathies infiltratives diffuses, étonnamment dans le RCP il n'y a pas de règle précise, mais disons que l'habitude a été de conserver les recommandations qui avaient été mises en place lors de la première ATU, c'est-à-dire de faire un scanner non injecté toutes les six semaines, sauf quand on fait un PET-scanner au moment des périodes d'évaluation de la maladie cancéreuse. Du coup, on identifie maintenant essentiellement des pneumopathies de grade 1, c'est-à-dire non symptomatiques.

Dans ces cas-là, nous demandons à nos pneumologues préférés ce qu'ils en pensent, puisqu'il y a de nombreux diagnostics différentiels, surtout en période d'épidémie virale. Du coup, si c'est non symptomatique, on l'arrête, on met de la cortisone et on regarde ce qu'il se passe. Quand cela régresse, on le remet et au final, très souvent, cela se passe bien. Par contre, à partir du grade 3, on fait un arrêt définitif.

Pour les grades 2, c'est un peu tangent et tout dépend des alternatives disponibles, mais les gens ont tendance à essayer de le réintroduire à distance, c'est-à-dire commencer par ne rien faire en se disant que si on est en réponse complète, on a peut-être eu un effet immunologique et qu'il n'y a plus besoin de traitement, et si jamais on arrive au bout des lignes thérapeutiques efficaces, essayer de le réintroduire, mais plutôt loin dans le temps. C'est plutôt en situation de dernier recours, en fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Julien, par rapport à la différence des 40 % de pertuzumab en première ligne, si c'était un problème d'accès, est-ce que les deux groupes étaient équilibrés sur ce produit-là et penses-tu que cela a eu un impact ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, ils étaient équilibrés. Très honnêtement, je ne sais pas dire si cela a eu un impact ou pas. En tout cas, dans les études en sous-groupes, il n'y avait pas vraiment de différence entre les patients. En fait, l'impact que l'on pourrait imaginer, mais c'est vraiment mon imagination qui court, est le fait de se dire que déjà, le pertuzumab a une ADCC, donc est censé induire une réaction immunitaire liée à la fixation des anticorps à la surface des cellules cancéreuses, et que du coup peut-être que les chances de réussir à créer cette ADCC avec notre nouveau traitement sont plus faibles chez les gens qui ont « échoué » à déclencher cette réaction immunitaire au pertuzumab. C'est vraiment théorique et en pratique, quand on regarde les sous-groupes, cela marche, que l'on ait eu ou non du pertuzumab en première ligne.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Justement, je me demandais si le rôle principal dans ce traitement n'était pas le rôle de la topoisomérase I. Je me posais donc une question. En fait, on fait cet essai chez des patients en rechute, mais qui n'ont pas reçu tellement de chimiothérapie en première ligne par rapport à d'autres cancers qui reçoivent une polychimiothérapie. Là, ces patientes n'ont reçu, si l'on peut dire, qu'une taxane et les anticorps anti-HER2. Est-ce qu'on n'arrive pas en terrain relativement « vierge » de chimiothérapie avec la topoisomérase I, qui est efficace ? La question est de savoir si dans le passé, on avait traité en première ligne des patientes avec cancer du sein par un médicament comme la topoisomérase. Sinon, après cela, y a-t-il ? Mais je pense que oui -, des essais actuellement en première ligne avec ENHERTU chez ces patientes ?

Julien Peron, membre de la CT.- Les inhibiteurs de topoisomérase I n'ont jamais été des traitements de référence dans le cancer du sein, même en ligne bien avancée, et oui, il y a des essais en première ligne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord. Es-tu d'accord que c'est probablement le fait d'amener la topoisomérase à l'intérieur de la cellule par le biais de l'anticorps qui est l'effet principal ? C'est l'effet toxique qui est le plus important, finalement. Tu parles pas mal de l'effet immunologique mais il y a aussi un effet toxique.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui. Je suis complètement d'accord et je vais même enfoncer le clou dans ce sens en disant qu'avec tous ces anticorps conjugués, il y a une chose qui personnellement me perturbe beaucoup. C'est que j'en utilise trois récents dans ma pratique, le sacituzumab govitécan dans le cancer du sein triple négatif et bientôt RH+, le trastuzumab déruxtécan et l'enfortumab vedotin. Normalement, il n'y a pas plus ciblé, il n'y a pas de meilleure thérapie ciblée qu'un anticorps, puisqu'on vise vraiment un antigène, et en fait, dans ces trois molécules, on a l'impression que la présence de la cible au niveau des cellules cancéreuses ne sert au final pas à grand-chose.

Certes, le trastuzumab déruxtécan a commencé par être développé dans le HER2 « trois croix », mais nous avons évalué il n'y a pas longtemps l'indication HER2low et nous avons vu que cela marchait à peu près aussi bien, et maintenant nous commençons à avoir des données sur le HER2 score 0, où cela a l'air de marcher à peu près pareil.

Le sacituzumab govitécan, un anti-TROP2, c'est le même principe. Qu'il y ait du TROP2 ou pas à la surface des cellules, cela a été bien étudié, cela ne change rien. C'est pareil pour l'enfortumab avec la nectin.

Du coup, se pose de plus en plus la question de savoir si le génie de ces anticorps conjugués n'est pas tout simplement d'avoir une pharmacocinétique et une méthode de diffusion du cytotoxique intelligente, efficace, et quel est réellement le rôle de l'expression des cibles, qui paraît challengé au moins par les données cliniques de ces trois molécules, mais bon, c'est de l'extrapolation.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est intéressant, en tout cas. S'il n'y a plus de commentaires, je pense que nous allons pouvoir voter. Le chef de projet voulait ajouter quelque chose.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Je voulais préciser que l'étude DESIGNY-BREAST-02 en troisième ligne et plus a été versée au dossier par le laboratoire parce qu'ils avaient obtenu un SMR modéré conditionnel et une ASMR V à cette ligne de traitement, parce que l'étude versée à l'époque était une étude de phase 2 non comparative sur des critères biologiques qui étaient le taux de réponse tumorale. Le KADCYLA, qui a été évalué par la commission en 2020, a obtenu un SMR important et une ASMR II dans la prise en charge, et pas d'ISP, versus lapatinib et capécitabine sur des critères de jugement principaux qui étaient la survie sans progression et la survie globale.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci.

Julien Peron, membre de la CT.- KADCYLA avait eu une ASMR II, mais disons que le temps a passé depuis et que c'était une évaluation déjà ancienne. Le dossier est meilleur que celui de KADCYLA.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons l'ASMR dans le contexte du comparateur qui est KADCYLA. Es-tu d'accord Julien ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, bien sûr.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Nous étions prêts à te suivre, avec donc une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR III, mais vous choisissez.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. À l'unanimité, vous avez voté en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR III.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'adoptons-nous ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous pouvons adopter sur table, oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, parfait.