



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mai 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 100 mg (JOG) (trastuzumab déruxtécán) (CT-20170) DAIICHI SANKYO
FRANCE SAS - Examen Extension d'indication

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons arriver à faire ENHERTU. Nous passons à ENHERTU. C'est notre chef de projet qui va le présenter, et nous avons Hugues comme rapporteur.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur ce dossier, comme sur le précédent d'ailleurs, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez ENHERTU (100 milligrammes la base de trastuzumab déruxtécán administré par voie intraveineuse). Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir en troisième ligne et plus.

En décembre 2022, ENHERTU a obtenu une AMM conditionnelle, conditionnée au dépôt des résultats de l'étude DESTINY-Gastric04 dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un *adénocarcinome* gastrique ou de la jonction œsogastrique HER2 positif de stade avancé, ayant reçu préalablement une ligne de traitement comportant le trastuzumab. ENHERTU a déjà été évalué par la commission en juillet 2022 dans le cadre d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, en troisième ligne et plus, et pour lesquels le CT avait donné un avis favorable.

Aujourd'hui, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP en troisième ligne et plus. A ce jour, la prise en charge des patients adultes présentant un *adénocarcinome* gastrique ou de la *jonction œsogastrique*, HER2 positif de stade avancé va reposer en première ligne sur une bichimiothérapie associée à du trastuzumab, en seconde ligne sur une chimiothérapie non utilisée en première ligne, on peut parler du protocole FOLFIRI ou l'association CYRAMZA et paclitaxel, et en troisième ligne, sur une chimiothérapie non utilisée en première ni en seconde ligne, ou sur l'utilisation de LONSURF, qui dispose d'une AMM en troisième ligne, et dont la CT avait octroyé en 2020, un SMR modéré et une ASMR de niveau V, compte tenu de la faible quantité d'effets démontrés.

Aujourd'hui, le laboratoire a fourni des données à l'appui de ces demandes. Ils ont donné les données de l'étude DESTINY-Gastric02, qui va être une étude de phase II non comparative, qui est menée aux Etats-Unis et en Europe dans le périmètre de l'AMM, donc en deuxième ligne et plus. Ils ont également donné les données de l'étude Gastric01. C'est aussi une étude de phase II qui est de supériorité, qui est randomisée, en ouvert, comparative *versus* irinotécán ou paclitaxel et qui a été réalisée exclusivement en Asie chez les patients ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement antérieur. Là on est en troisième ligne et plus.

Rapidement, pour vous présenter les résultats. Dans le périmètre de l'indication de l'AMM, 79 patients ont été inclus dans Gastric02 et les résultats ont suggéré un taux de réponse

objective de 41,8 %, une médiane de survie sans progression à 5,6 mois et une médiane de survie globale à 12,1 mois.

Ensuite, au niveau des données, dans Gastric01, c'est en troisième ligne et plus, qui était mené chez 188 patients asiatiques atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastrique HER2+, localement avancé ou métastatique, et ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement. Après un suivi de 7,5 mois, il a été démontré une supériorité du trastuzumab irinotécan, avec un taux de réponse objectif de 51,3 % dans le groupe traitement et de 14,3 % dans le groupe irinotécan paclitaxel, soit un différentiel de 37 % en faveur du trastuzumab.

Au niveau de la survie globale, la supériorité a aussi été démontrée, avec un différentiel de 4,1 mois en faveur du trastuzumab. Ces résultats ont également été confirmés au cours de l'analyse et en suivi, avec un suivi médian de 10,4 mois.

Je vais laisser la parole au Docteur Hugues Blondon, qui a expertisé le dossier. Aucune contribution patients n'a été déposée pour ce dossier. Merci.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - C'est un dossier qu'on a déjà vu en juillet dernier pour l'accès précoce, pour lequel il n'y a pas de nouvelles données substantielles. Les données vous ont été bien rappelées par le chef de projet à l'instant. Je vais aller rapidement et à l'essentiel de la discussion.

Déjà, il faut savoir que ce médicament, ENHERTU, c'est une molécule mixte qui est l'association de trastuzumab, un anticorps monoclonal qui cible HER2, et d'une molécule cytotoxique qui est un inhibiteur de la topoisomérase, dont l'objectif est de cibler spécifiquement par la chimiothérapie les cellules exprimant HER2. C'est une molécule qui s'adresse au cancer de l'estomac, qui a une expression de HER2. Ces cancers représentent environ 10 à 15 % de la totalité des cancers de l'estomac.

Pour ces cancers, du fait de cette expression d'HER2, la stratégie thérapeutique est un peu différente de celle des adénocarcinomes classiques, puisqu'en première ligne, à la chimiothérapie classique, on associe un anticorps ciblant HER2, en l'occurrence l'HERCEPTIN. En revanche, à partir de la deuxième ligne, on sait qu'il n'y a pas d'intérêt à poursuivre l'inhibition d'HER2 et à partir de la deuxième ligne, en situation bien sûr métastatique ou avancée, la chimiothérapie rejoint les chimiothérapies des cancers qui n'expriment pas HER2. Ce sont donc des chimiothérapies cytotoxiques qui ont été rappelées.

Dans le cas particulier de ces cancers gastriques exprimant HER2, au-delà de la première ligne, se positionne ce nouveau traitement, plus ciblé. L'AMM concerne les patients au-delà de la première ligne, mais les revendications du laboratoire pour le remboursement sont au-delà de la troisième ligne. Cela s'explique notamment par le fait qu'actuellement, les données dont on dispose et qui vous ont été rappelées ne concernent que les patients au-delà de leur troisième ligne.

Ces données reposent essentiellement sur une étude pivotale qui est une phase II, qui a été réalisée exclusivement chez des patients asiatiques, comparant ces nouvelles modalités de

traitement à une chimiothérapie au choix de l'investigateur, ce qui est tout à fait pertinent comme comparateur. En l'occurrence, cela a été, essentiellement, comme cela a été rappelé, des taxanes ou de l'irinotécan. C'était chez un petit nombre de patients, puisqu'il y a eu moins de 200 patients inclus en tout dans cette phase II, ce qui n'est pas beaucoup au regard de la pathologie.

Cette étude a montré des résultats qui sont tout à fait intéressants puisque sur le critère principal qui était le taux de réponse, on a vu que le taux de réponse était assez spectaculairement amélioré, de plus de 50 % *versus* 14 % dans le groupe avec le traitement avec la chimiothérapie usuelle.

Mais le résultat le plus intéressant est un critère secondaire hiérarchisé qui montre un bénéfice en survie globale qui est à la fois statistiquement significatif, mais aussi cliniquement tout à fait pertinent, puisque cette survie globale est améliorée de près de quatre mois, ce qui est tout à fait intéressant dans cette pathologie.

Jusque-là, l'analyse du dossier est très favorable. Néanmoins, il pose deux problèmes d'interprétation. Le premier, c'est que la population de cette étude est une population exclusivement asiatique. Or on sait que l'épidémiologie, l'histoire naturelle, la prise en charge et peut-être le fond génétique de la population n'est pas le même pour les patients asiatiques et pour les patients occidentaux atteints de cancers gastriques. C'est d'ailleurs bien illustré par le fait que la durée médiane de survie dans cette étude en troisième ligne dans le groupe traité est de 12 mois et demi, et que c'est au-delà du meilleur résultat obtenu en première ligne chez des patients occidentaux avec ce type de pathologies. On voit que la transposabilité du résultat obtenu sur une population asiatique n'est pas absolument assurée sur une population occidentale, pour les raisons que je vous ai exposées.

D'ailleurs, le thesaurus national de cancérologie digestive rappelle bien, concernant les cancers gastriques, que les résultats obtenus en population asiatique, quelle que soit la molécule ou quel que soit le type de traitement, ne peuvent pas être directement transposables en population occidentale. C'est déjà un premier point qui mérite attention.

Le deuxième point qui mérite attention pour l'interprétation de ces résultats, c'est que ce bénéfice très favorable se fait avec tout de même une augmentation de la toxicité. Il y a eu des événements indésirables, notamment des événements indésirables graves qui sont en nombre beaucoup plus important dans le groupe *ENHERTU*, que dans le groupe chimiothérapie usuelle. Notamment, il y a une toxicité tout à fait spécifique qui est maintenant bien connue de *ENHERTU*. C'est une toxicité pulmonaire avec des pneumopathies interstitielles qui surviennent dans 10 à 15 % des cas, et qui font l'objet d'un programme de surveillance spécifique. Ce sont des pathologies qui, lorsqu'elles ne sont pas prises en charge de façon adéquate, peuvent entraîner le décès. C'est aussi un élément à prendre en compte et qui balançait le bénéfice clinique observé.

Pour essayer de donner des éléments en faveur d'une transposabilité des résultats en population occidentale, la firme nous a également fourni les données d'une étude de phase II mono-bras réalisée en population occidentale, c'est-à-dire en population nord-américaine et européenne, chez un nombre très limité de patients. C'était chez 79 patients, en deuxième

ligne et pas la même ligne que celle qui a été faite dans l'étude pivotale, ces patients ont reçu de l'ENHERTU.

L'objectif de l'étude était d'obtenir un taux de réponse au-delà de 45 %. En sachant que le taux obtenu observé en population asiatique était de 51 %, alors qu'on était en ligne plus avancé. Je me suis demandé d'où venait ce chiffre de 45 % qui était l'objectif. En fait, dans les analyses de sous-groupes des études, c'est le meilleur chiffre obtenu par le comparateur pertinent, qui est l'association de paclitaxel et de ramucirumab, qui est de 45 % en deuxième ligne en population occidentale.

Il est à noter aussi que dans cette étude de deuxième ligne, ils attendaient un chiffre de 45 %, et que pour être considérée comme positifs, la borne inférieure de l'intervalle de confiance devait être supérieure à 27 %. Le chiffre effectivement observé a été de 36 %, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance qui flirtait avec 27 % puisqu'il était à 27,3 %. Vraiment, cela atteignait les objectifs, mais de façon extrêmement limite.

Cette étude de phase II pour tenter d'asseoir une efficacité équivalente en population occidentale par rapport à la population asiatique laisse tout de même planer un doute, même si elle a ses limites, notamment en termes de nombre de patients inclus. Cela laisse planer un doute sur le fait qu'il y ait effectivement cette transposabilité. D'ailleurs dans cette étude, la survie sans progression était autour de cinq mois donc beaucoup plus en lien avec celle que l'on observe dans les populations occidentales.

En conclusion, le cancer de l'estomac est une pathologie extrêmement grave, notamment en situation métastatique ou non résécable, pour laquelle, au-delà de la première ligne, le pronostic est très défavorable et pour lequel finalement, l'efficacité des traitements qu'on a à proposer actuellement est limitée.

Ce nouveau traitement apporte potentiellement un bénéfice en survie significatif, intéressant, avec néanmoins une interrogation sur la transposabilité, et une balance à faire avec une toxicité accrue par rapport aux chimiothérapies classiques et une surveillance également accrue, notamment sur le plan pulmonaire, par rapport aux chimiothérapies classiques.

Il y a actuellement une étude en cours en phase III, en deuxième ligne, en population asiatique et en population occidentale. On n'a bien entendu pas encore les résultats. Ils nous permettront peut-être d'éclairer un peu l'interrogation qu'on a sur l'effet différentiel entre les deux populations.

Toujours est-il que pour le choix que l'on a à faire aujourd'hui, on doit raisonner avec les données que l'on a, qui sont encore incomplètes, et sans doute, comme je l'avais déjà dit pour l'accès précoce, faire un pari.

Pour ma part, dans cette maladie qui est un peu désespérante pour le clinicien, on peut faire ce pari, ces résultats sont transposables et je serai favorable de proposer un SMR conditionnel puisque l'AMM est conditionnelle, qui sera conditionné aux résultats de l'étude DESTINY-Gastric04 dont je vous ai parlé, dont on attend les résultats, de donner un SMR conditionnel

important face à cette maladie grave, et pas face à un bénéfice potentiel important, et une ASMR IV, comme le revendique la firme, mais c'est à discuter.

Je vous remercie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci Hugues. Julien.

M. Le Dr PERON, membre de la CT. - J'aurais une question par rapport à la dose. Là, la dose dans le cancer de l'estomac est à 6,4, si je ne me trompe pas, ce qui est supérieur à la dose qu'on utilise dans le sein. Alors que dans le cancer du sein, la nécessité de diminuer les doses pour problème de tolérance est tout de même quelque chose de fréquent.

Dans le contexte où il y a eu un développement qui a, comme c'est souvent le cas dans le cancer de l'estomac, essentiellement été réalisé en Asie, et comme cela arrive assez régulièrement, que l'on voit que les Asiatiques supportent mieux les traitements que les Occidentaux, ma question est : y a-t-il une crainte à avoir, ou y a-t-il des éléments de réassurance, sur le fait que les patients Européens, Français soient effectivement capables de supporter la dose de 6,4 milligrammes par kilo ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - J'avoue que je n'ai aucun élément factuel pour répondre à ta question. Peut-être que l'analyse de ce groupe de l'étude DESTINY-Gastric04 nous permettra de mieux répondre à cette question. Je n'ai pas d'élément factuel sur la toxicité. Il n'y a pas de comparaison directe.

M. Le Dr PERON, membre de la CT. - Dans l'étude de phase II, il n'y avait pas de « catastrophe ».

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Non, il n'y avait pas d'éléments saillants qui ressortaient par rapport à la population asiatique. Mais, là encore, c'est 69 patients. C'est quelques dizaines de patients, c'est moins de 100 patients. C'est aussi assez difficile d'en ressortir des éléments très pertinents. Mais c'est un traitement de toute façon qui a une toxicité. Ceci dit, s'il est à mettre en balance avec réellement une augmentation de la survie dans cette maladie extrêmement grave de quatre mois, c'est probablement quelque chose à accepter.

M. Le Dr PERON, membre de la CT. - Je te rejoins complètement. Ce que je crains, c'est qu'on choisisse mal la dose de départ.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Dans la mesure où il y a, si j'ai bien compris, une AMM conditionnelle, qui est conditionnée à l'étude DESTINY-Gastric04, je pense, dans ces conditions, sommes-nous obligés de mettre également un SMR conditionnel puisque de toute façon, nous reverrons au décours de cette étude, notre évaluation ? Le conditionnons-nous exactement à la même chose ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Pas forcément, mais il faut absolument revoir, que l'on penche dans un cas ou dans l'autre, à la lumière de cette étude, c'est essentiel.

M^{me} KELLEY, pour la HAS. - On peut demander des destinataires des résultats.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dès qu'on les aurait.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il n'y a pas de lien forcément de cause à effet sur l'AMM conditionnelle et sur le SMR conditionnel. Vous êtes libre de faire ce que vous souhaitez.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mon sentiment, c'est que le clinicien doit pouvoir en disposer dans cette maladie grave, à titre de pari sur la transposabilité.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La deuxième question que j'avais à évoquer, c'est que le périmètre de la demande du laboratoire est restreint par rapport au périmètre de l'AMM, si j'ai bien compris. Il faut faire un SMR miroir ?

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, je pense, parce que de façon un peu étonnante, l'AMM va bien au-delà des populations d'inclusion dans les études qui sont fournies pour soutenir la demande du laboratoire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu proposais pas d'ISP, SMR important, ASMR IV dans le cadre du périmètre, et SMR insuffisant dans le miroir. On était prêts à te suivre avec la nécessité de revoir DESTINY-Gastric04 dès que les résultats seront disponibles. On vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous étions 15 votants sur ce vote, avec 15 voix contre un ISP, 15 voix pour un SMR important, 13 voix pour une ASMR IV, 2 voix pour une ASMR V et 15 voix pour un SMR I miroir. C'est donc un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela s'adopte immédiatement ou pas ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Si vous en êtes d'accord, oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci à vous.