



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. NERLYNX 40 mg (nélatinib nélatinib (maléate de)) (CT-20060) PIERRE FABRE SA - Audition Inscription (CT)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer les gens de Pierre Fabre et je vous redis que je partirai dans 10 minutes, j'ai le collège à 15 heures 30.

(Xavier Pivot, Sylvie Abbadie, Dominique Gougeon et Mehdi Mouri rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs dames de Pierre Fabre. Désolé pour ce petit retard. Y a-t-il des liens d'intérêt sur ce dossier ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je vous présente mes excuses anticipées, parce que je vais devoir vous laisser dans moins de 10 minutes, mais c'est Michel Clanet qui a prévu de prendre le relais.

On se réunit pour parler de NERLYNX qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous avez 15 minutes de présentation. Ensuite, il y aura 10 minutes d'échanges avec la commission. Ces deux temps étant précis.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez entendre dans un instant le laboratoire Pierre Fabre pour son produit NERLYNX nélatinib, indiqué dans le cancer du sein, dans le traitement adjuvant prolongé chez les patients RH+ et HER2+, ayant terminé le traitement adjuvant par trastuzumab depuis moins d'un an.

Pour rappel, ce produit avait déjà été examiné dans cette même indication en 2020 par la Commission de la transparence, qui avait octroyé un SMR insuffisant, en l'absence de données robustes permettant de démontrer l'efficacité du neratinib et d'en évaluer la quantité d'effets avec un niveau de preuve suffisant dans l'indication validée par l'AMM, compte tenu des seules données disponibles dans l'indication de l'AMM issue d'analyses exploratoires post hoc sur un sous-groupe de patients de l'étude ExteNET, sans contrôle du risque de conclure à tort à une efficacité du traitement et du profil de tolérance jugé médiocre du neratinib avec un surcroît d'événements indésirables de grade 3 ou 4 marqués par une toxicité gastro-intestinale importante et une hépatotoxicité.

Le 5 avril 2023, la Commission, au regard principalement de nouveaux résultats d'efficacité issus de sous-groupes, dont la sous-population AMM post hoc de l'étude ExteNET, de nouvelles cohortes d'escalade de doses et des résultats finaux de cohorte avec traitement prophylactique anti-diarrhéique issu de l'étude de phase II, contrôle, de nouvelles données d'utilisation, la commission a estimé que ces nouveaux éléments n'étaient pas de nature à changer son avis de 2020, et a maintenu son avis défavorable au remboursement.

Le laboratoire Pierre Fabre a sollicité aujourd'hui une audition suite à cet avis rendu en avril.

M^{me} Le Dr ABBADIE.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, nous tenons à vous remercier de nous avoir accordé cette audition pour notre spécialité NERLYNX, pour laquelle nous avons sollicité en octobre 2022 une demande d'inscription sur la liste Sécurité sociale et collectivité.

J'ai l'honneur d'être accompagnée ce jour par le Professeur Xavier Pivot, Directeur général du centre Paul Strauss et administrateur de l'ICANS, Monsieur Dominique Gougeon, Directeur de la Business Unit Oncologie innovation France, et du Docteur Mehdi Mouri, Directeur Medical Oncologie France.

Je passe sur cette slide qui concerne la publication des liens d'intérêts du professeur Pivot.

En date du 19 avril dernier, la commission de la transparence a attribué un SMR insuffisant et par conséquent, un avis défavorable à l'inscription de NERLYNX sur les listes Sécurité sociale et collectivités dans son indication AMM, en raison d'une part d'un rapport efficacité effets indésirables qualifiés par la Commission d'incertain, du fait d'un niveau de preuve jugé insuffisant pour démontrer l'efficacité du neratinib dans l'indication AMM, et d'un profil de tolérance jugée médiocre, d'autre part, de l'absence de place de NERLYNX dans le traitement adjuvant prolongé des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein RH+ HER2+, et ayant terminé le traitement à base de **trastuzumab** depuis moins d'un an.

Nous prenons acte de ce SMR insuffisant. Cependant, nous tenons à rappeler qu'il s'agissait d'un dossier de primo-inscription, et non d'une demande de réévaluation, contrairement à la présentation du dossier faite dans la sténotypie.

De notre point de vue, le projet d'avis est insuffisamment motivé, concernant notamment les études observationnelles européennes et américaines mises en place depuis 2020 par le laboratoire Pierre Fabre pour lever les doutes de la commission sur la tolérance du neratinib qui ne semble pas avoir été prises en compte.

Dans le même sens, nous aurions souhaité le choix d'un expert externe présentant un œil neuf sur notre dossier et non impacté par la précédente évaluation de 2020, afin d'éviter l'approche de réévaluation qui semble avoir été retenue.

A présent, je cède la parole au professeur Pivot qui va vous préciser le bénéfice clinique et le profil de tolérance gérable de NERLYNX compte tenu de sa pratique clinique du produit.

M. Le Pr PIVOT.- Bonjour à tous et merci. Je vais être relativement bref. On ne va pas ressasser les données. Vous avez donné un avis, mais je vais vous faire part tout de même de mon étonnement et de ma déception devant cet avis, et de souligner mon désaccord en tant qu'expert, même si je parle au nom de Pierre Fabre aujourd'hui, c'est en tant qu'expert du cancer du sein HER2+. Pourquoi ? D'abord parce qu'il y a une discordance entre votre avis et les positions européennes et américaines. C'est difficile à comprendre. Il y a une autorisation favorable.

C'est une vieille étude. C'est un bioproduit qui a été donné pour une utilisation en routine il y a cinq ans par l'US FDA et l'EMA, et sur l'analyse des mêmes données scientifiques qui valent

aujourd'hui un rejet en France. Cet avis négatif peut être discutable au regard des positions des agences européennes et américaines. Je trouve que l'on propose un système étrange où la réinterprétation des données aboutit à des conclusions complètement divergentes.

Je sais que c'est une étude ancienne. Je sais que le *design* était pragmatique, que c'est une étude complexe avec un test d'interaction positif dans ce qui fait qu'un sous-groupe luminal HER2 bénéficie grandement du traitement et ce qui amène un résultat positif pour l'ensemble de l'étude.

C'est aussi pour cela que je trouve que la position européenne était très raisonnable en disant que du fait de ce test d'interactions positives, ils ont restreint sa proposition d'utilisation au sous-groupe HER2 luminal. Cela me semble complètement cohérent, d'autant plus que le bénéfice risque, la balance risque-bénéfice est favorable pour les patients.

Parce qu'il faut tout de même souligner ici qu'il s'agit d'une indication à la phase précoce, à un moment où les enjeux sont la guérison définitive *versus* la récidive et la mort inéluctable liée à la maladie. Nous ne sommes pas aujourd'hui dans une étude avec une prolongation de la survie à la phase métastatique, mais dans la possibilité de guérir définitivement. La prudence devrait être différente. Ce n'est pas la phase métastatique. Ici, cela devrait être de ne pas priver les patients d'un traitement efficace.

Parce que quand on regarde toutes les analyses, 40 % de réduction du risque relatif, 50 %, cela dépend comment on regarde les choses, c'est tout de même considérable. De l'autre côté, il y a de la toxicité. OK, il y a de la diarrhée, mais la molécule est gérable, il n'y a pas de séquelles pour les patients. Quand vous regardez l'absence d'événements indésirables graves chez nos voisins qui peuvent l'utiliser régulièrement depuis plusieurs années, ou la compliance dans la cohorte compassionnelle, cela confirme pour moi la gestion satisfaisante de la molécule par les patients et par les professionnels.

Quand on regarde que 100 patients, peut-être un peu plus, dans le cadre de l'accès compassionnel en France sur environ 18 mois, ont été octroyés, cela reflète la motivation des oncologues experts, qui sont à la fois convaincus et persuadés des bienfaits du traitement. Aujourd'hui, une centaine de patientes sur 18 mois, cela ne représente pas un enjeu économique majeur pour notre système. J'ai du mal à comprendre ce rejet.

Aujourd'hui, personnellement, je suis gêné parce qu'en Europe, l'Allemagne, l'Espagne, le Royaume-Uni, l'Autriche, la Finlande, la Suède donnent accès au remboursement. Dans mon activité quotidienne, même si elle est restreinte d'activité d'oncologue, je reçois des patientes françaises qui travaillent en Allemagne et pour lesquelles je peux prescrire sans aucun souci le neratinib. De l'autre côté, il y en a d'autres qui travaillent en France, pour lesquels je ne dois pas le proposer. Ce sont des principes d'harmonie européenne et d'égalité des Françaises, qui sont perturbés par cette situation.

Je suis mal à l'aise, surtout, et là, c'est une vraie critique, sur la démarche d'évaluation qui, pour moi, est difficile à accepter. C'est-à-dire que vous balayez d'un revers une étude qui aboutit dans d'autres pays à une utilisation en routine, et les affirmations des rapporteurs me paraissent être une inversion de la charge de la preuve. Parce qu'il n'y a jamais une

démonstration de la véracité de leur affirmation qui est réclamée. Si le principe de la symétrie s'applique, le verdict sera donné avant que la vérité soit perçue. Je suis d'accord.

Là, je vais vous faire part de ma fatigue et de mon exaspération, parce que pour moi, il y a tout de même une perte de chance pour les patientes, pour quelque chose qui était relativement ancien, simple, sans risque. Cette réévaluation et ce nouveau rejet, pour moi, sont difficilement compréhensibles.

C'était simplement ce message que je voulais vous délivrer en toute indépendance, personnellement, même si aujourd'hui je parle pour Pierre Fabre. C'était pour vous exprimer cette fatigue et je redonne d'ailleurs la parole à Pierre Fabre, qui devrait conclure.

M^{me} Le Dr ABBADIE. - Merci. Au regard des éléments présentés par le Professeur Xavier Pivot, nous sollicitons auprès de la Commission de la transparence la reconnaissance du rapport efficacité effets indésirables favorable, validé par l'EMA, compte tenu que l'objectif principal de l'étude ExteNET était atteinte dans la population ITT, et que l'étude était par conséquent statistiquement concluante et cliniquement pertinente, avec une réduction du risque de récurrence de maladie invasive de 34 %. La restriction par le CHMP de la population d'AMM relève d'un jugement strictement clinique, afin d'avoir un meilleur bénéfice-risque observé dans cette population, avec une réduction du risque de récurrence de 51 %, et un profil de tolérance gérable malgré une toxicité gastro-intestinale de courte durée réversible, et du traitement et sans toxicité cumulative.

De plus, les données observationnelles européennes et américaines apportent des informations pertinentes en conditions réelles d'utilisation, concernant le profil de tolérance amélioré grâce à une prophylaxie anti-diarrhéique montrant une réduction de moitié des diarrhées de grade 3 (*inaudible 1.45.02*), 19,3 % par rapport à ExteNET, 39,8 %, et grâce à la mise en place de mesures de minimisation de risque.

Ainsi, compte tenu de la persistance d'un risque de récurrence après un traitement adjuvant préalable à base de **neratinib**, du besoin médical partiellement couvert, en l'absence de comparateurs cliniquement pertinents dans le traitement adjuvant prolongé, des données d'efficacité cliniquement pertinentes et d'un profil de tolérance gérable grâce à une prophylaxie anti-diarrhéique recommandée, nous sollicitons pour NERLYNX un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer RH+ HER2+, au stade adjuvant prolongé.

Cela permettrait d'avoir pour NERLYNX un traitement non différencié par rapport à d'autres spécialités évaluées par la commission telles que HALAVEN dans le liposarcome, LYNPARZA dans le cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire et IMFINZI dans le cancer bronchique non à petites cellules, qui ont obtenu un SMR important et une valorisation de l'ASMR sur la base (*inaudible 1.46.05*) et d'éviter un risque de perte de confiance pour les patientes françaises atteintes de cancer du sein précoce HR+ HER2+, au stade adjuvant prolongé, (*inaudible 1.46.18*) pays européens (*inaudible 1.46.20*) et prises en charge dans la même indication AMM validée par l'EMA.

Nous vous remercions de votre attention et sommes à votre disposition pour répondre à vos éventuelles questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie. Y a-t-il des questions ? Serge Kouzan ?

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, bonjour. J'avais la question qu'en fait, quand on a examiné le dossier, si j'ai bien compris, il n'y avait pas d'influence sur la survie globale de ce traitement. Pourriez-vous commenter ce point ?

M. Le Pr PIVOT.- En pratique, elle n'a jamais été *designée* pour. A partir du moment où il y a une récurrence métastatique, la traduction malheureusement inéluctable pour la patiente c'est la mort, mais cinq ou huit ans de survie à la phase métastatique, avec les progrès thérapeutiques. Si on veut voir une conclusion sur la survie, il faut avoir un recul de 15 ans sur une telle étude. Aujourd'hui, c'est strictement impossible d'avoir un résultat significatif sur la survie.

D'ailleurs, dans l'analyse qui a été prévue très tôt, à 7 ans et pas à 15 ans, on voit clairement qu'il y a une réduction du risque de récurrence pour les patientes qui ont eu le neratinib. Par contre, sur la survie, cela ne se traduit pas. C'est le papier de Chan qui a été publié il y a 18 mois maintenant. Ce n'est pas étonnant.

Mais on n'est pas dans une phase métastatique, on est dans une phase précoce, donc l'objectif numéro un, c'est d'éviter la récurrence. A la phase métastatique, qu'on regarde la survie, ça me semble tout à fait légitime. À la phase précoce, on sait que ça prend trop de temps, parce qu'on est trop efficace à la phase métastatique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. Si il n'y a pas d'autres questions, je vais vous remercier de votre présentation et nous allons délibérer avec les arguments que vous nous avez apportés. Merci.

(Xavier Pivot, Sylvie Abbadie, Dominique Gougeon et Mehdi Mouri quittent la séance.)

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Je peux commenter peut-être.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, en dehors d'une démolition en règle, je n'ai pas entendu d'arguments.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- C'est ça. Il y a l'argument, je ne sais pas ce que vous en pensez, qu'effectivement on l'a présenté comme une réévaluation. J'avoue que j'ai du mal à considérer le dossier comme autre chose qu'une réévaluation, puisque c'était une réévaluation de notre SMR insuffisant avec quelques données de vie réelle en plus, et si je me souviens bien, une actualisation, d'où le fait de veiller à être cohérents avec l'évaluation antérieure.

Pour rappel d'ailleurs, j'étais plus hésitant dans mes conclusions dans ma première évaluation, et c'est clair que j'ai eu le souci de cohérence dans la présentation avec la première évaluation qui avait conduit au SMR insuffisant.

Néanmoins, les arguments restent les mêmes, c'est-à-dire une absence d'effet sur la survie globale même numérique, avec un suivi qui est long. C'est-à-dire qu'on n'est pas dans une situation où on vient d'avoir les données de survie sans récurrence et on espère que ça va se concrétiser en survie globale. Là, contrairement à ce que dit l'expert Xavier Pivot, on a un suivi qui est prolongé de quasiment dix ans. Cela devrait suffire à avoir des indices en termes de survie globale.

Ensuite, la question posée est celle de la pertinence du critère de jugement de la survie sans récurrence. La réponse, à mon sens, c'est que oui, c'est un critère qui est pertinent, mais qui est surtout pertinent quand on n'a pas d'évaluation de la survie globale, parce que c'est trop tôt. Dans la situation actuelle, sa pertinence diminue. Elle n'est pas nulle, mais elle diminue.

Ensuite, il y a évidemment la problématique de la qualité de vie des patients sous neratinib. C'est gérable, c'est vrai. C'est-à-dire que les patients ne meurent pas sous neratinib, et il n'y a *a priori* pas de séquelles, c'est vrai aussi. Par contre, pendant la durée de prise du neratinib, il y a une altération de la qualité de vie après un schéma de traitement qui est déjà lourd. C'est également à prendre en compte.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y avait aussi l'argument de l'utilisation au large dans tous les pays. C'est quelque chose qui est à prendre en compte ?

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- C'est sûr qu'au niveau de la communauté, ça fait jaser. Je ne crois pas que tous les pays le prennent en charge. C'est vrai que l'Allemagne le fait. Je n'ai pas la diapositive sous les yeux, mais je crois que la Belgique ne le fait pas, le Canada ne le fait pas. On n'est tout de même pas les seuls au monde. Mais c'est vrai que l'Allemagne le fait et souvent, on a tendance à se comparer aux Allemands. C'est sûr que pour la communauté oncologique, c'est compliqué quand une molécule est admise dans un grand pays comme l'Allemagne et qu'elle ne l'est pas en France.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ceci étant, dans l'argumentation qu'il nous a apportée, je n'ai pas entendu de contre-arguments aux expertises que vous avez eues. Puisqu'il y avait un autre expert externe.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Je ne crois pas qu'il y avait d'expert externe.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si, il y avait Patrick Dufour.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, il y avait Patrick Dufour également.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Et vous étiez cohérents sur le SMRI.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Après, l'argument du laboratoire, c'est qu'on était cohérent, notamment en cohérence avec notre évaluation antérieure. Il n'y a pas eu de nouveau regard, c'est vrai.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, tu avais également été assez critique par rapport en particulier aux sous-groupes, non ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, parce que c'est un choix post-hoc. D'ailleurs, c'est marqué sur leur diapositive. Ils nous ont montré la diapositive 7 où c'était clairement dit que c'étaient les analyses exploratoires ou post-hoc. C'est ce que je vous avais dit, c'était que le choix du sous-groupe avait été fait complètement au vu des données, et on connaît les limites que cela peut impliquer. Il n'y avait aucun contrôle du risque d'erreurs, de faux positifs.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu avais parlé de la recherche des interactions sur le critère principal, qui n'était pas significatif.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non plus, sur le délai, ils nous l'avaient présenté avec un discours disant qu'en France, on pouvait s'attendre à ci ou à ça. Mais sur les données, le test qui avait été fait d'interaction était non significatif. De mémoire, il y avait un p à 0,40 ou quelque chose d'approchant, ce qui est tout de même le contraire d'un signal suggérant une hétérogénéité d'effets significative en fonction de ce sous-groupe.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était le premier paragraphe, ta première phrase de discussion lors de la réunion, puisque je l'ai sous les yeux.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On avait beaucoup discuté aussi du problème des diarrhées dans le deuxième essai aussi, qui n'était pas vraiment clairement pris en compte, ou définitivement, malgré toutes les stratégies de prévention qui étaient proposées dans le deuxième essai qu'ils avaient mis en œuvre depuis la première évaluation. J'avais eu l'impression que suite à notre refus, qui avait tout de même été le premier, sûrement aussi basé sur la balance bénéfice-risque et le fait que le produit était mal toléré sur un plan digestif, ils avaient conduit une nouvelle étude de recherche de médicament pour éviter ces diarrhées de grade 3. Je ne sais pas si tu veux commenter, Julien.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, c'est ce que tu dis. Je suis en train d'essayer de rechercher les chiffres exacts des études mais en gros, on se retrouvait avec des diarrhées de haut grade de 15 à 30 % selon les cohortes qui évidemment étaient le plus souvent de relativement courte durée. Néanmoins, si jamais la diarrhée est résolutive dans son haut grade, elle se transforme tout de même assez souvent en grade plus modeste. Donc, on ne peut pas dire que la prophylaxie résout le problème de la tolérance. Evidemment, et c'est normal, si jamais un médicament est prescrit dans l'espoir d'augmenter la guérison du cancer, la majorité des patientes vont être prêtes à tolérer des diarrhées de grades modestes, même de façon prolongée. On l'a vu d'ailleurs avec le dossier ABEMACLINE récemment, où cela pose relativement peu de problèmes d'observance malgré les diarrhées.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Enfin, là, il n'y avait pas un schéma qui sortait plus qu'un autre, d'autant que c'était des schémas non comparatifs. C'était des essais un peu séquentiels où chaque stratégie thérapeutique avait été définie au fil du temps. Je me suis demandé aussi si, vu les effectifs, il y avait une grande incertitude aussi, si les populations incluses pouvaient aussi être un peu différentes sur ce risque. On ne pouvait pas dire grand-chose de ces chiffres, si ce n'est qu'ils variaient tout de même, pour moi, aux alentours souvent d'un malade sur trois qui avait des diarrhées de manière importante.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord. On ne peut pas recommander l'une plus que l'autre de ces cohortes sur la base de cette étude. Cela montre juste qu'en gros, il y a des diarrhées. Ce n'est pas tous les malades, mais il y en a. Effectivement, cela n'apporte pas beaucoup d'informations supplémentaires.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Même en prenant une prophylaxie, il y a tout de même 30 % des femmes qui avaient des diarrhées de grade 3. Parce que sur l'essai initial, il n'y avait pas de prophylaxie, et c'était plus important. C'est pour ça qu'ils l'ont fait. Mais je ne me souviens plus les chiffres avant.

Je suis aussi d'accord sur le fait que c'est tout de même une réévaluation, dans la mesure où il a été évalué une première fois avec un avis négatif. Ils reviennent avec des données complémentaires. Je ne vois pas pourquoi ils ont insisté sur le fait que c'était une nouvelle évaluation comme si c'était un dossier nouveau.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Je ne comprends pas bien non plus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Peut-être que sur ce point, c'est considéré réglementairement comme une inscription parce qu'ils n'ont pas été inscrits suite aux premières évaluations, donc ils redemandent une inscription sur les listes de remboursements Sécurité sociale ou collectivités en fonction des dossiers.

Mais de notre côté, au-delà des critères long terme, c'est censé être une inscription, on revoit le même dossier avec des mises à jour. On peut utiliser parfois le terme réévaluation, car on revoit le dossier. On est sûr du *wording*, mais dans nos avis, c'est bien écrit inscription d'un produit. Après, on est sûr des histoires de *wording*. On revoit bien un dossier qu'on a déjà vu.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois que les histoires de *wording* vont être importantes dans la suite du dossier, que semble-t-il, d'abord.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Sylvie, je n'ai pas bien compris la réponse de la remarque de Michel concernant le test d'interaction sur le sous-groupe surexprimant le HER2. Cela a-t-il été fait et cela a-t-il montré qu'effectivement qu'il y avait un vrai bénéfice, même sur une analyse *post hoc* ? Tu peux me préciser s'il te plaît.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non. La seule thèse d'interaction qui est disponible dans le dossier, c'est sur le délai écoulé depuis la fin du **trastuzumab**. Parce que je ne sais pas si vous vous souvenez, mais il y avait aussi une restriction par rapport au fait qu'il fallait que les femmes aient pris du **trastuzumab** dans l'année. Cette restriction reposait sur, selon le laboratoire, le fait que c'était probable que cela concernait la majorité des femmes dans cette situation, même si sur un plan statistique, il n'y avait aucun argument pour dire que ce délai intervenait ou pas dans l'efficacité du médicament. C'est le test qui n'est pas significatif.

Les analyses en sous-groupes qui sont présentées ne sont pas associées à des tests d'interaction. La seule chose qu'on voit, c'est que la mesure d'effet sur le critère principal est variable. Mais cela me semble compatible avec des fluctuations d'échantillonnage, mais nous n'avons pas de test pour s'assurer qu'il y ait une hétérogénéité vraie.

Par ailleurs, je vous rappelle que ces tests d'interactions, quand bien même ils seraient significatifs, il y a des statisticiens très connus qui ont montré qu'on peut trouver des interactions avec un sous-groupe défini a posteriori. Il suffit de le chercher suffisamment longtemps et on va en trouver. C'est aussi compatible avec des fluctuations d'échantillonnage, et ce que j'appelle des résultats faussement positifs. C'était ma critique sur l'analyse en sous-groupe par rapport à cela, c'est le fait que cela a été choisi a posteriori.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Un petit complément, c'est qu'un des tests d'interaction, celui qui a été cité par Xavier Pivot, c'est le test d'interaction en fonction du statut des récepteurs hormonaux, celui qui a conduit à la restriction d'AMM. Parce que l'étude incluait des patients RH+ et RH-, avec des récepteurs hormonaux plus positifs ou négatifs. Comme, le bénéfice n'apparaissait que dans le sous-groupe RH+, il y a eu une restriction. Mais de toute façon, on ne s'est prononcé que dans le...

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont fait en fonction des données. C'est en regardant les données qu'ils ont choisi le sous-groupe.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Exactement.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la première fois.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Un dernier point, je voudrais également souligner la virulence de l'expert qui avant tout a essayé de dire que les experts que nous utilisons ne sont pas pertinents, qu'ils nous accompagnent, mais ne sont pas pertinents. Je trouvais cela un peu limite.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Éventuellement, le fait que le premier expert interne était de Strasbourg pour expliquer cela ?

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Je n'osais pas le dire, Jean-Christophe.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est peut-être possible.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Parce que tout de même, nous avons noté...

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Il y a une grande histoire à Strasbourg, mais bon, après, je ne sais pas exactement ce qui a conduit à ça.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas le sujet.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce n'est pas le sujet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On ne va pas épiloguer là-dessus, mais ce que je regrette, c'est que l'expert n'ait pas essayé de discuter plutôt et de contre-argumenter nos arguments. Je crois que cela aurait été plus pertinent.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord, parce que vraiment, ça a été du dénigrement, mais aucune justification pour revenir sur la décision, c'était uniquement un dénigrement insupportable.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Lourdement, et il a insisté plus qu'une fois.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer au vote si vous le voulez bien. On a tous fait le tour du sujet. Maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a eu 18 votants, 17 personnes pour le maintien et 1 abstention. C'est donc un maintien de l'avis.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On maintient.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

ABEMACLINE9

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire