



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 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. TRODELVY - Examen — Pré-AMM — Première demande

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons passer à TRODELVY. Nous aurons une contribution d'association et c'est toujours Clémence.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la spécialité TRODELVY, le sacituzumab govitecan, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le cadre de sa demande d'accès précoce pré-AMM. L'indication à évaluer est la suivante. TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positif/HER2 négatif non résecable ou métastatique ayant reçu au préalable deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude TROPICS-02, qui est une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en ouvert, comparative versus monochimiothérapie au choix de l'investigateur chez 545 patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résecable ou métastatique. Les critères d'inclusion stipulaient que les patients devaient avoir progressé après traitement par un inhibiteur de CDK4/6, hormonothérapie et taxane quel que soit le stade de la maladie et devaient avoir reçu deux à quatre lignes de chimiothérapie au stade métastatique.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Sur ce critère, TRODELVY a démontré sa supériorité par rapport à la monochimiothérapie. La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois dans le groupe TRODELVY et de 4 mois dans le groupe monochimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 1,5 mois.

TRODELVY a également démontré sa supériorité par rapport à la monochimiothérapie sur les autres critères de jugement hiérarchisés, à savoir :

- la survie globale, avec une médiane de 14,4 mois dans le groupe TRODELVY et 11,2 mois dans le groupe monochimiothérapie, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,2 mois ;
- sur le taux de réponse objective avec un odd ratio de 1,625.

La qualité de vie des patients a été analysée dans cette étude à l'aide d'un questionnaire spécifique du cancer, le questionnaire EORTC QLQ-C30. Trois dimensions ont été analysées en tant que critère secondaire hiérarchisé : l'état de santé globale/qualité de vie, la fatigue et la douleur. Ces critères ont été analysés avec une analyse de survie par le délai jusqu'à la détérioration. Ce délai était défini comme le délai entre la randomisation et la date de détérioration du score d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence pour chacune des échelles ou la date de décès.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le délai de détérioration de l'état de santé globale/qualité de vie et le délai de détérioration de la fatigue. Cependant, aucune différence significative n'a été démontrée sur le délai de détérioration de la douleur.

Concernant le profil de tolérance de TRODELVY, des événements indésirables gastrointestinaux, hématologiques et généraux tels que la fatigue, l'infection, l'alopécie et l'hypersensibilité ont été observés plus fréquemment que dans le groupe monochimiothérapie.

Je laisse à présent la parole à notre expert, le Docteur Clémence Basse.

Clémence Basse, membre de la CT.- Merci. Encore une fois, je vais vous rappeler les éléments importants. TRODELVY est le sacituzumab govitecan. Je vous montre la molécule. C'est encore un dossier d'accès précoce pré-AMM. L'AMM envisagée est le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein qui sont RH positif, c'est-à-dire récepteurs hormonaux positifs, et HER2 négatif. Cependant, il y a un an nous aurions juste dit « HER2 négatif ». Depuis un an, il existe les négatifs faibles, avec immunohistochimie 0, 1+ ou 2+. Ils ont été partagés en trois sous-groupes. L'immunohistochimie complètement négative, donc 0, ainsi que 1+ et 2+, appartiennent aux faibles et aux anciens HER2 négatifs.

Ces patientes sont métastatiques. Elles ont reçu au préalable une hormonothérapie et au moins deux traitements systémiques. Ce sont des patientes au stade métastatique, RH positif, HER2 négatif ou faible expression, lourdement prétraitées, avec au moins deux traitements systémiques et une hormonothérapie, car elles sont hormonosensibles.

La molécule, le TRODELVY, est une molécule innovante. C'est en fait un anticorps conjugué qui va cibler la protéine TROP-2, qui est une protéine exprimée dans plus de 80 % des cancers du sein et dans d'autres cancers. D'ailleurs cette molécule se retrouve dans d'autres études, dans le poumon, etc., mais ce n'est pas la question. C'est donc un anti-TROP-2. L'anticorps va cibler TROP-2 et cet anticorps est associé à l'irinotécan, qui est un inhibiteur de la topoisomérase I, et va ensuite être internalisé et va détruire la cellule du cancer du sein. En fait, il n'y a aucun lien avec le récepteur hormonal. Cela n'a rien à voir avec le statut hormonal, mais finalement c'est chez les patientes qui sont RH+/HER2- que cette molécule demande l'accès précoce.

Maintenant, concernant ces patientes qui ont un cancer du sein, le cancer du sein est une maladie grave, surtout au stade métastatique. C'est une maladie dont l'incidence augmente depuis vingt ans, parce qu'aussi du fait du vieillissement de la population, nous avons plus de patientes avec un cancer du sein. Le cancer du sein est le premier cancer en termes de fréquence chez les femmes. Au stade métastatique, que ce soit RH, HER2, tous sous-groupes confondus, la survie à 5 ans est de 38 %. C'est un peu mieux que chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate que nous avons vus tout à l'heure, mais cela reste une survie limitée. Le cancer du sein métastatique reste donc une maladie grave.

Je voulais maintenant vous parler du groupe de patientes qui nous intéresse aujourd'hui pour l'accès précoce, les patientes qui ont un récepteur hormonal positif, donc RH+, mais qui sont HER2 négatif. Aujourd'hui, on dit HER2 faiblement exprimé, en immunohistochimie 0, 1+ ou 2+. Cela représente la majorité de nos patientes au stade métastatique. Au stade métastatique, les RH+/HER2- représentent 66 %, les deux tiers des patientes. Finalement, le TRODELVY, ce n'est plus du tout comme le dossier d'avant. Il veut être proposé à la majorité, aux deux tiers de nos patientes au stade métastatique. Ce sont des patientes qui sont RH+/HER-. Là, cela concerne une grosse population de patientes.

Quelle est la prise en charge actuelle de ces patientes ? Il y a un petit schéma que je vous ai mis pour essayer de vous éclairer. Ces patientes sont récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif ou faiblement exprimé en immunohistochimie. Que leur propose-t-on ? Évidemment, on leur propose une hormonothérapie en première ligne au stade métastatique. Elles expriment les récepteurs hormonaux. On associe un inhibiteur de CDK4/6, un inhibiteur de cycle cellulaire qui est considéré dans l'étude comme une première ligne systémique. Ces patientes ont eu l'hormonothérapie et l'inhibiteur de cycle. C'est ce qu'on propose en premier.

Elles progressent, que leur propose-t-on ensuite ? Très souvent, on va directement vers la chimiothérapie. Cela peut être du TAXOL, capécitabine, qui est une chimiothérapie orale, ou d'autres chimiothérapies. Après, en fonction de différents critères éventuellement, si elles sont mutées BRCA elles vont avoir un inhibiteur de PARP. Nous en avons parlé dans la prostate, là nous en parlons pour le sein. Si elles ont une mutation PIK3CA, elles peuvent avoir un traitement particulier, mais tout cela reste 1 % à 3 % des patientes, ce sont des minorités de patientes.

On peut aussi proposer l'évérolimus, mais qui est quand même assez toxique. On a tendance à ne pas trop le proposer directement en deuxième ligne. Souvent, les patientes, en clinique, ont l'hormonothérapie et l'inhibiteur de cycle en première ligne, elles progressent, on part en chimiothérapie, sauf en cas de mutation rare éventuellement retrouvée.

Quels sont les comparateurs cliniquement pertinents chez nos patientes qui ont déjà eu une ligne d'hormonothérapie et deux traitements systémiques qui étaient constitués principalement d'un inhibiteur de cycle cellulaire et d'un taxane ? C'est globalement ce que nos patientes ont. Lorsqu'elles sont au stade métastatique, récepteurs hormonaux positifs, elles vont avoir l'hormonothérapie en premier, l'inhibiteur de cycle cellulaire, elles progressent, on leur propose du TAXOL, elles progressent, et là le sacituzumab govitecan se propose d'être administré.

En parallèle, que pourrait-on proposer chez ces patientes ? On pourrait proposer des chimiothérapies, éribuline, GEMZAR, NAVELBINE. On arrive du coup en troisième ligne. Malgré tout, j'ai voulu mettre un petit point pour dire que si la patiente était mutée BRCA, elle pouvait avoir accès à un inhibiteur de PARP, mais c'est 1 % à 3 % de la population et ce n'est pas la majorité. Malgré tout, nos patientes sont RH+/HER2-, mais je vous ai dit que depuis un an il y avait une petite nuance dans les recommandations. Maintenant, le HER2 négatif n'est plus seulement HER2 négatif, il intègre HER2 complètement négatif, mais aussi HER2 faible, 1+, 2+. Je rappelle que les patientes qui sont HER2 positif ont accès à des anti-HER2 extrêmement puissants et efficaces.

En tout cas, aujourd'hui, dans notre population, les patientes HER2 faiblement positif, qui sont considérées comme HER2 négatif selon la classification d'il y a un an, ont un accès précoce depuis fin 2022 pour le ENHERTU, qui est un anti-HER2 qu'on peut leur proposer après échec d'une hormonothérapie et d'une première ligne de chimiothérapie. Gardons en tête que pour un sous-groupe des patientes dont nous parlons aujourd'hui, le sacituzumab govitecan sera proposé de façon alternative. Selon qu'elles soient HER2 complètement négatif ou HER2 faible, ne leur proposerait-on pas aussi un anti-HER2 qui a eu un accès précoce très dernièrement ?

Ce qui est intéressant et rigolo, c'est que finalement, le trastuzumab déruxtécane est un anti-HER2, donc il cible HER2, alors que notre molécule cible TROP-2, et la molécule associée, le toxique associé, est un inhibiteur de la topoisomérase inclus dans le TRODELVY, à savoir le govitecan. Dans le trastuzumab déruxtécane, le déruxtécane est aussi un inhibiteur de topoisomérase. C'est rigolo de voir que finalement, ce sont des anticorps conjugués à des molécules anti-topoisomérase, donc ce sont des mécanismes de fonctionnement similaires pour la molécule toxique associée, bien qu'on ne cible pas la même chose. Dans la molécule d'intérêt aujourd'hui, le TRODELVY, on cible le TROP-2 qui est à la surface de 90 % des cancers du sein, alors que pour le HER2 faible, on cible HER2. Bref, il y a donc une autre molécule innovante pour les anti-HER2.

Comme cela a été présenté, l'étude d'aujourd'hui est l'étude TROPiCS, qui est un essai de phase 3, de supériorité, randomisé, un essai d'efficacité qui proposait le TRODELVY versus une chimiothérapie au choix de l'investigateur. En effet, c'était le choix à proposer, c'est ce qu'on fait en pratique. Après échec d'une hormonothérapie, d'inhibiteur de cycle et de taxane, on propose ces chimiothérapies-là.

Maintenant, c'est une molécule intéressante, je ne peux pas vous mentir, car il y a des résultats en survie sans progression, qui est le critère de jugement principal. La médiane de survie sans progression sous TRODELVY était de 5,5 mois versus le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur, qui était de 4 mois. C'était statistiquement significatif.

Pour les critères secondaires, il y avait aussi un bénéfice en survie globale. C'est remarquable qu'il y ait un bénéfice de survie globale pour les critères de jugement secondaires. La survie globale était aussi statistiquement significative. On observait un gain en médiane de survie de 3,2 mois. On était à 14,4 mois dans le bras TRODELVY versus 11,2 mois dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur. Nous avons donc aussi un bénéfice sur le critère de jugement secondaire, en survie globale, avec cette demande d'AP1. Je trouve que c'est remarquable.

Bien sûr, il faut faire attention aux données de tolérance. Il y a 28 % de patients dans le bras expérimental et 20 % de patients dans le bras comparateur qui avaient des événements indésirables. Ce sont principalement des toxicités hématologiques. En gros, c'était surtout cela, mais elles sont malgré tout gérables. En tout cas, si le dossier passe en AP1 aujourd'hui c'est que le rapport bénéfice/risque a été évalué comme favorable par l'ANSM avant nous.

Pour résumer, pour moi ce dossier est un peu plus simple que le précédent. Il y a un rapport bénéfice/risque qui a été rendu. Le cancer du sein métastatique RH+/HER2-, quand on est déjà en troisième ligne de traitement, est-il une maladie grave ? Oui, c'est une maladie grave.

Existe-t-il un traitement approprié ? Les comparateurs, je vous l'ai dit, sont les chimiothérapies. Nous avons aujourd'hui un accès précoce depuis quelques mois mais qui n'était pas disponible au moment où l'étude a été menée, avec les quelques patientes qui sont HER2 faible. Il y a un autre anticorps avec un autre inhibiteur de topoisomérase et on ne sait pas aujourd'hui lequel des deux il faudra donner, mais pour moi il n'existe pas de traitement approprié car les chimiothérapies dont je vous ai parlé, éribuline, NAVELBINE, ne sont pas très satisfaisantes.

La mise en œuvre du traitement peut-elle être différée ? J'estime qu'avec un bénéfice en survie globale et en survie sans progression, non. J'ai envie de donner à ma patiente ce traitement. Je surveillerai les toxicités hématologiques.

Est-il présumé innovant ? Oui. C'est un anticorps conjugué, cela fait partie des molécules innovantes.

Je vous laisse me poser des questions.

Fatiha Barka, membre de la CT.- Nous avons une contribution de patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Exact, excusez-moi. Allons-y.

Fatiha Barka, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association Patients en réseau, qui est une association non agréée qui recense 88 adhérents avec une très grosse communauté au niveau des réseaux sociaux, puisqu'elle compte plusieurs milliers d'abonnés.

On connaît l'impact de la maladie sur le quotidien et sur la vie familiale, la vie affective de ces patientes. Pour une personne touchée par un cancer du sein métastatique hormonodépendant sans expression de HER2, les traitements prescrits sont des traitements relativement bien supportés, mais avec une fatigue et des perturbations des bilans sanguins importants.

Les première et seconde lignes standards sont une association de traitements d'hormonothérapie et anti-CDK4/6, fulvestrant ou évérolimus en association, soit par comprimé, soit combinant injection et comprimés. Les lignes de traitement suivantes sont une succession de chimiothérapies, parfois avec une stabilisation, suivies d'une nouvelle hormonothérapie ou d'une autre ligne de chimiothérapie.

Les traitements par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6 permettent de préserver une qualité de vie importante pour les patientes.

En situation avancée, de nombreuses chimiothérapies peuvent être utilisées, mais l'association indique que l'intérêt reste à peser.

Le raisonnement menant au choix du traitement proposé doit inclure l'état général, les comorbidités, la voie d'administration, les effets secondaires attendus et la sensibilité passée du cancer aux différentes chimiothérapies et classes de chimiothérapies entreprises.

Ils indiquent qu'il est aussi primordial de pouvoir donner un espoir pour les patientes atteintes de métastases cérébrales, notamment celles dont le pronostic est péjoratif.

Les résultats de l'étude TROPiCS-02 ayant permis aux patientes d'avoir accès au TRODELVY sont très encourageants en termes de survie sans progression. Pour une meilleure tolérance, ce traitement pourrait intervenir plus tôt après résistance à l'hormonothérapie et anti-CDK4/6, et non pas après deux lignes de chimiothérapie qui succèdent à un précédent traitement par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6.

Le TRODELVY participe à offrir une nouvelle option thérapeutique efficace pour les patientes RH+/HER2- avancées et échappant aux thérapeutiques actuelles.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, merci. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, ce dossier me semble bien moins litigieux que le précédent et plus convaincant. J'avais juste deux questions rapides. Premièrement, j'ai été frappé par le fait que la durée médiane de traitement dans cet essai était relativement courte, de 4,1 mois versus 2,3 mois du côté contrôle. Si on met cela en regard des médianes de survie, avec 14 mois versus 11 mois, peut-être qu'on ne peut pas comparer et qu'on n'a même pas le droit de les mettre en regard, mais je m'interrogeais sur ces discordances. Cela veut-il dire que c'est surtout l'influence initiale du traitement qui joue ? C'est ma première question.

Deuxièmement, y a-t-il des arguments théoriques pour ne pas cibler tous les cancers du sein, en particulier les triples négatifs ?

Clémence Basse, membre de la CT.- En effet, pour l'instant je pense qu'il y a des études en cours pour cibler les triples négatifs et nous n'avons pas encore les résultats, mais c'est une stratégie qui pourrait se développer. Je pense qu'en tout cas, cibler les vrais HER2+, c'est-à-dire les 3+, est dangereux parce que malgré tout les anti-HER2 sont très efficaces. Pour l'instant, cette étude a des résultats très encourageants dans les récepteurs hormonaux positifs. En tout cas, il y a des études en cours dans les triples négatifs.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Et concernant ma question sur la durée du traitement ?

Clémence Basse, membre de la CT.- La durée maximale du traitement, tu veux dire ? C'était jusqu'à progression, en tout cas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, mais la durée médiane de traitement était de 2 à 4 mois selon les bras. Je m'interroge, quand on met en rapport les OS qui sont de 11 et 14 mois.

Clémence Basse, membre de la CT.- Il faudrait revoir les interruptions de traitement. Je t'avoue que je ne les ai pas sous les yeux, là.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'avais juste une question de distinction à faire éventuellement par rapport à l'AP que nous avons donnée pour ENHERTU, concernant les faibles expressions de HER2. C'est une population qui a été explorée par une autre molécule, ENHERTU, et le gain qu'on avait observé dans l'étude DESTINY-BREAST — dont je ne me souviens plus le numéro — pour ENHERTU avait démontré un gain en OS de 6,4 mois de delta entre les deux groupes pour les faibles expressions.

C'est vrai que celui-là balaie tout le monde. Je me demande s'il ne faut pas écrire quelque chose par rapport à cette sous-population incluse dans ce futur AP et dont le delta, globalement, de ce que nous avons vu, est un peu faible entre les deux populations, notamment en OS. Faut-il faire une distinction ou non pour les patients à faible expression ? Ne serait-il pas judicieux de privilégier l'autre accès précoce, qui montrait un gain assez conséquent dans cette sous-population ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je n'aime pas trop les sous-groupes, en tout cas. Je trouve que cela complexifie les choses. Malgré tout, il y a quand même un bénéfice qui a été montré. Il est peut-être moindre. Je laisserais l'accès précoce. On parle d'un accès précoce pré-AMM. Nous aurons peut-être des données différentes ou non pour le droit commun, mais pour un accès précoce, je laisserais l'accès. C'est vrai que dans ce cas, on laisse le libre choix au médecin, tu as raison. Je ne sais pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, théoriquement, depuis maintenant deux ans les recommandations des anatomopathologistes préconisent de faire la distinction entre le faiblement négatif et le négatif, dont l'immunohistochimie est de 0, sans expression. Après, il y a le faible et celui qui exprime. Si tout le monde suit cette recommandation aujourd'hui, nous aurons cette sous-population de faiblement positifs pour laquelle il y a eu une étude dédiée pour ENHERTU. C'est une question à se poser.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est vrai. Après, pourquoi restreindre ? C'est la question que je peux me poser. Ne faut-il pas mettre une petite note en disant « noter qu'un bénéfice était un peu moindre dans cette sous-population » ? Je n'en sais rien. S'il y a quelqu'un qui a une contre-indication à l'ENHERTU, qui ne peut pas avoir d'alb-HER2 parce qu'il a des problèmes cardiaques ou je ne sais quoi, il n'a pas accès à l'autre molécule innovante. Je ne sais pas. Je trouve qu'en restreignant, on peut parfois créer des manques thérapeutiques aussi.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela peut être juste quelque chose que nous écrivons dans la stratégie thérapeutique.

Clémence Basse, membre de la CT.- Voilà, peut-être une phrase plutôt qu'une restriction stricte.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais rebondir sur la question du chef de projet. Le problème, c'est que nous ne sommes pas en droit commun, donc nous n'avons pas de stratégie thérapeutique. Il va donc falloir que vous vous prononciez quant à savoir si ENHERTU, qui concerne un sous-groupe de patients, est un traitement approprié ou pas. Pour l'instant, c'est un CCP, il a un accès précoce, donc il va falloir que vous vous prononciez quant à savoir, avec ce que vous ont dit Clémence et le chef de projet, si c'est un traitement approprié ou non. Du coup là, nous n'avons pas de stratégie.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- De ce que tu dis, dans la sous-indication, je comprends que c'est quand même considéré comme un traitement approprié. Non ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Depuis combien de temps est-il disponible ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Il ne couvre pas toute l'étendue.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, mais dans la population dont a parlé le chef de projet.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est depuis novembre 2022. Cela fait trois mois.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous en revenons au problème du développement concomitant.

Clémence Basse, membre de la CT.- Moi, je ne le prendrais pas en compte. En plus, c'est un accès précoce qu'il a eu.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais juste vous préciser le périmètre de l'indication qui va être différent de celui qui a été sollicité par le laboratoire. L'indication qui a obtenu un rapport bénéfice/risque favorable de la part de l'ANSM concerne TRODELVY en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positif, HER2 négatif, non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique. Il n'est pas question de patients « ayant reçu au préalable une hormonothérapie ». Il n'est plus question de cela dans l'indication.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je me dis que c'est peut-être du ressort des RCP, parce que cela m'étonnerait que les RCP spécialisées dans le cancer du sein ne soient pas au courant de l'indication d'ENHERTU, d'un nouvel anti-HER2.

Clémence Basse, membre de la CT.- Moi, je laisserais ce choix. Cela va être deux accès précoces.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est cela, parce que je ne vois pas comment nous allons nous dépêtrer.

Clémence Basse, membre de la CT.- Moi, je ne montrerais rien.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'ailleurs, je me posais une question. Est-ce que toutes les patientes, y compris celles traitées il y a un certain temps, ont l'expression faible de HER2, etc., au niveau histologique ? C'est systématique maintenant, mais était-ce systématique il y a quelques années ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Non, c'est seulement depuis un an et demi. C'est tout récent.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il faudrait rebiopsier, quoi.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons rester dans l'indication qui nous est proposée là. Nous votons pour ou contre l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 15 voix pour l'accès précoce et 1 abstention.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. C'est donc un accès précoce.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je souhaiterais avoir des précisions sur les arguments à avancer dans l'avis pour exclure ENHERTU des traitements appropriés. Que souhaitez-vous faire paraître dans l'avis ?

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- C'est un AP. La plupart des AP que nous avons vus comme cela, qui avaient un autre AP comme traitement possiblement approprié, ont été exclus pour le moment sur le motif que c'était des AP. Nous pourrions regarder les formulations que nous avons utilisées sur les derniers.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'était pas forcément un accès pérenne.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela n'a pas été la justification que nous avons retenue, mais à chaque fois il y avait quand même une justification qui ressortait. Pour ce dossier, cela ne semble peut-être pas évident. Il faut que nous regardions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela ne concerne qu'une petite partie de l'indication.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a quand même une discussion à avoir, semble-t-il. Si vous êtes en train de dire que nous sommes en train de discuter les HER2 négatif, à partir du moment où vous dites que les négatifs ne sont plus négatifs mais positifs faibles, alors les positifs faibles ne rentrent pas là-dedans.

Clémence Basse, membre de la CT.- Les positifs faibles rentrent là-dedans, si. En effet, maintenant, quand on dit « HER2 négatif », cela comprend les 0+, 1+, 2+. C'est nouveau.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le problème est qu'il y a un autre traitement approprié dans cette sous-population.

Clémence Basse, membre de la CT.- Il y a un comparateur. Je ne sais pas s'il est approprié.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il a montré quand même un bénéfice. C'est le problème que nous n'avons pas résolu sur les développements concomitants et que nous nous posons maintenant dans un dossier sur deux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Combien de pour cent les faibles représentent-ils ?

Clémence Basse, membre de la CT.- As-tu l'information sur le nombre de HER2 faible par rapport aux HER2 0+ ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Quelle proportion cela représente-t-il ? Si cela représente un pourcentage limité de ce groupe, je ne pense pas que ce soit un traitement approprié.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je cherche.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que le chef de projet s'en souvient ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, mais déjà à la base, le HER2 ne représente pas énormément de monde. On est sur 15 % à 20 %. Après, là-dedans, je ne sais pas quelle était la proportion de HER2 faible. Je pourrais la trouver en recherchant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous partager ce qu'il y a dans le CSR. Là, on voit les différentes stratifications au niveau de l'IHC.

Michel Clanet, Vice-Président.- Quand dit-on que c'est faible ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Quand c'est 1+ ou 2+.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est autant que les autres. C'est la moitié de la population. Là, quand même, cela devient...

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'étude ENHERTU que nous avons vue, cela représentait 42 %, donc près de la moitié.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela devient compliqué. En fait, en pratique, le problème est que si nous regardons sous l'angle purement des patients, il y a intérêt à avoir les deux.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Mais plutôt l'autre dans la sous-population des faibles.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, chez les 0+. Comment expliquer cela ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous avons le droit de ne donner l'AP que dans le périmètre qui n'est pas couvert par ENHERTU.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il paraît que nous ne pouvons pas. Cela paraissait logique.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je ne comprends pas pourquoi nous ne pouvons pas.

Clémence Basse, membre de la CT.- Nous ne pouvons pas modifier l'intitulé.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si, nous l'avons fait ce matin.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous ne pouvons pas l'élargir, mais nous pouvons le restreindre par rapport à la demande de la firme.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je trouve cela dérangeant. Je ne sais pas j'ai toujours peur quand on restreint les choses. Imaginez le patient qui pourrait avoir accès à ENHERTU mais qui en fait a une contre-indication à ENHERTU. Du coup, il ne peut même pas avoir accès à la molécule innovante sacituzumab govitecan parce qu'il a été exclu.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si, en cas d'inéligibilité à l'ENHERTU.

Clémence Basse, membre de la CT.- Aujourd'hui, nous sommes en train de dire qu'il vaut mieux donner ENHERTU que sacituzumab govitecan. Est-ce que c'est à nous de le faire en accès précoce 1 ? Moi, je ne sais pas ce qu'il vaut mieux donner.

Michel Clanet, Vice-Président.- Et donner l'accès aux deux ? C'est ce que nous avons fait là pour le moment.

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, nous laissons le choix aux RCP, aux médecins qui connaissent bien les pathologies. Pour l'instant, ce sont des accès précoces.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas la réponse à cette question. Je comprends bien vos interrogations, mais du coup c'est vrai que nous allons avoir besoin de rédiger cette partie

de l'avis qui explique pourquoi ENHERTU n'est pas approprié. C'est tout l'objet de notre question ici.

Michel Clanet, Vice-Président.- En même temps, si on dit que ENHERTU est le traitement approprié, on exclut ce médicament. Ce n'est pas non plus très satisfaisant.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est vrai qu'en excluant la population d'ENHERTU, on pourrait donner l'impression qu'il vaut mieux donner ENHERTU. Oui, c'est tout le problème de l'accès précoce, en comparaison au droit commun.

Clémence Basse, membre de la CT.- Est-ce que le développement concomitant ne suffit pas comme explication ? ENHERTU n'est pas considéré à ce jour comme un traitement approprié, car il a un développement concomitant et une accessibilité depuis moins de six mois.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Nous avons dit le contraire ce matin, mais bon.

Sophie Kelley, pour la HAS.- ENHERTU est-il en pré-AMM ou en post-AMM ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne sais pas si ENHERTU est en pré-AMM ou en post-AMM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il est en pré-AMM.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Dans ce cas, du fait de la doctrine, un médicament qui n'a pas d'AMM ne peut pas être considéré comme un traitement approprié. Nous pouvons donc l'exclure du fait de la doctrine. Il n'y a pas de sujet.

Michel Clanet, Vice-Président.- Parfait. Merci.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Cela dit, nous allons beaucoup avoir ce problème, donc il faut que nous trouvions des réponses.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, parce que le développement concomitant, nous l'avons souvent.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous l'avons une fois sur deux et cela génère des débats interminables. Ce ne sont pas des débats super scientifiques.

Michel Clanet, Vice-Président.- Non. Merci.