



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 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. Examen extension d'indication : TRODELVY (sacituzumab govitecan) (CT-20546) - GILEAD SCIENCES

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à TRODELVY qui va nous être présenté par notre chef de projet et Clémence Basse est le rapporteur.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité TRODELVY, sacituzumab govitecan, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans le cadre de sa demande d'extension d'indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication de l'AMM : « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie ». Cette demande fait suite à l'obtention de l'AMM européenne le 26 juillet 2023.

Pour rappel, le Collège de la HAS a émis, le 23 février 2023, un avis favorable à l'accès précoce pré-AMM pour TRODELVY dans une indication plus restreinte que l'indication de l'AMM : « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein RH+ et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».

Pour cette demande d'extension de prise en charge, le laboratoire sollicite un Service Médical Rendu important, une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III dans la stratégie thérapeutique et ils ne revendiquent pas d'intérêt de Santé Publique.

Cette demande repose essentiellement sur des données d'efficacité et de tolérance de l'étude TROPiCS-02, une étude de phase III de supériorité randomisée en ouvert comparative versus monochimiothérapie au choix de l'investigateur, réalisée chez 545 patients atteints d'un cancer du sein RH+ HER2-négatif non résécable ou métastatique. Les critères d'inclusion stipulaient notamment que les patients devaient avoir progressé après traitement par inhibiteur de CDK 4/6 en monothérapie quel que soit le stade 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, le sacituzumab govitecan a démontré sa supériorité par rapport à la monochimiothérapie. La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et quatre mois dans le groupe monochimiothérapie, soit une différence de médiane de 1,5 mois. Le sacituzumab govitecan a également démontré sa supériorité par rapport à la monochimiothérapie sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir la survie globale avec une médiane de 14,4 mois dans le groupe sacituzumab govitecan et 11,2 mois dans le groupe monochimiothérapie, soit une différence de médiane de 3,2 mois, ainsi que sur le taux de réponse objectif où un hazard ratio de 1,625 a été observé.

La qualité de vie des patients a été analysée dans cette étude avec un questionnaire spécifique du cancer, le questionnaire EORTC QLC-C30. Trois critères ont été analysés en tant que critères secondaires hiérarchisés : la 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 du décès. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le délai de détérioration de l'état de santé global et le délai de détérioration de la fatigue. Aucune différence significative n'a été démontrée sur le délai de détérioration de la douleur.

Concernant le profil de tolérance de TRODELVY, des événements gastro-intestinaux, hématologiques et généraux, telles que la fatigue, des infections, de l'alopécie et de l'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment que dans le groupe monochimiothérapie.

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

M^{me} le Pr BASSE, pour la HAS.- Merci pour ce résumé. C'est le rapport que je vous ai envoyé. J'ai fait quelques petits ajustements pour être plus actuel. Le chef de projet est passé vite dessus, mais un élément important duquel on va discuter, c'est que l'AMM est demandée en traitement en monothérapie chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein RH+, donc récepteur hormonopositif, et HER2-négatif métastatique ou avancé, qui ont déjà reçu leur monothérapie et au moins deux traitements systémiques additionnels. Ça, c'est l'AMM. Et la dernière fois, lors de l'accès précoce, la mention était légèrement modifiée, il s'agissait de deux traitements de chimiothérapie additionnelle. Là avec l'AMM, c'est un peu plus large. Il n'y a pas uniquement la chimiothérapie. Le patient peut avoir reçu deux traitements systémiques en plus d'une hormonothérapie avant de recevoir le sacituzumab govitecan. Je voulais le pointer et j'en reparlerai juste après.

La revendication du laboratoire est un SMR important, une ASMR III et pas d'ISP. Il y avait une coquille dans mon précédent document, il n'y avait pas d'ISP demandé. Ensuite, il y avait eu un rapport bénéfice-risque, un accès précoce pré-AMM obtenu suite à notre passage en février et l'AMM obtenu cet été.

Qu'est-ce que le TRODELVY ? Qu'est-ce que le sacituzumab govitecan ? C'est un anticorps conjugué qui est associé à un anti-Trop-2, sachant qu'environ 90 % des cancers du sein expriment Trop-2 à la surface et est associé à une molécule toxique, le govitecan, un inhibiteur de la topoisomérase.

Qu'est-ce que c'est que le cancer du sein RH+ HER2-négatif ? Les patientes principalement, cibles de cette molécule, sont des patientes majoritairement des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique. C'est grave. Quand on parle des cancers du sein RH+ HER2-négatif, ce sont les trois quarts. Environ 75 % des patients de la majorité sont de ce sous-type, les Huminal A. C'est la majorité des patientes qui sont considérées pour avoir ce traitement après une hormonothérapie et après deux lignes de traitement systémique d'après l'AMM.

Le cancer du sein est une maladie grave pour lequel, au stade métastatique et après plusieurs lignes avancées, le taux de survie à 5 ans pour les stades métastatiques est de 40 %. Ça reste une maladie grave, c'est un cancer.

Ces quelques *bullet points* sont importants. Je les ai écrits à la suite. On va les relire ensemble.

Quelle est la prise en charge standard dans le cancer du sein chez ces patients et patientes atteints d'un cancer du sein métastatique qui sont RH+ HER2-négatif, soit 75 % des patientes avec un cancer du sein ? :

En première ligne, elles sont RH+, donc forcément, on leur propose soit une hormonothérapie seule, ça dépend de l'état de la patiente, soit une hormonothérapie associée à un inhibiteur de cycle cellulaire, qu'on appelle un inhibiteur CDK 4/6, soit une hormonothérapie associée à une thérapie ciblée, les inhibiteurs de mTOR, l'évérolimus. Il faut savoir que dans cette première ligne, la patiente peut avoir une hormonothérapie seule, une hormonothérapie plus des inhibiteurs de cycles (CDK 4/6 ou hormonaux/ évérolimus). On peut avoir eu une hormonothérapie/évérilimus, puis progression, l'hormonothérapie puis l'inhibiteur de cycle. Cela peut être l'un puis l'autre à la suite. La patiente peut déjà, en première ligne, avoir eu une hormonothérapie seule, une hormonothérapie plus inhibiteur de cycle, hormonothérapie plus inhibiteur de mTOR. Tout cela est considéré dans la partie hormonothérapie.

Si la patiente continue à progresser, on lui propose en deuxième ligne une chimiothérapie, principalement du taxol injectable ou en per os. Cela faisait partie des traitements de comparateurs au choix de l'investigateur. Dans l'accès précoce qu'on a donné, il y avait la notion de deux chimiothérapies avant d'avoir accès au TRODELVY, le sacituzumab govitecan qu'on analyse aujourd'hui. Ce qui est important, je pense que la nuance est là, c'est que si la patiente est HER2 intermédiaire, donc considérée comme négative, mais il y a une nouvelle classification qui fait que lorsque l'on n'est pas complètement à zéro dans l'immunohistochimie, qu'on est 1+ ou 2+, on peut proposer un anti-HER2 chez ces patients, le trastuzumab/deruxtecan, un anti-HER2 associé à un autre inhibiteur de topoisomérase, la question qu'on pourrait se poser et qui n'était posée au moment de l'accès précoce était dans quel ordre. Est-ce que les deux lignes de chimiothérapie de l'accès précoce et aujourd'hui, on passe à deux lignes de traitement systémique, est-ce que le fameux ENHERTU, le trastuzumab/deruxtecan, est considéré comme un traitement systémique ?

Dans les données de vie réelle et dans la pratique, oui, pour les oncologues sénologues. Si Julien Péron est connecté il pourra donner son avis là-dessus. L'anti-HER2 associé à l'anticorps *join conjugate* anti-HER2, il y a eu différentes présentations dernièrement au congrès de San Antonio en décembre 2023, un grand congrès pour les oncologues sénologues. Il y a des données de vie réelle qui semblent montrer qu'il y aurait *a priori* dans la chronologie, le fait de recevoir l'anti-HER2, puis le sacituzumab govitecan dans cet ordre-là, donner l'anti-HER2 lorsqu'ils sont anti-HER2, aurait un intérêt. Si jamais on reste bloqué sur la notion de l'accès précoce qui disait textuellement de chimiothérapie, on retarderait l'accès du sacituzumab govitecan, alors que si on reste plus large avec la notion de l'AMM obtenue en juillet, qui est de deux traitements systémiques, donc les patientes ont eu l'hormonothérapie associée à un inhibiteur évérolimus associé à un inhibiteur de cycle, puis une chimiothérapie, puis, pour celles qui sont HER2 intermédiaires, elles ont eu par exemple un anti-HER2 comme ENHERTU, elles pourraient avoir accès au sacituzumab govitecan sans attendre des chimiothérapies supplémentaires. En pratique, il me semble que cela semblerait être le plus légitime. Je ne sais pas si Julien voudra prendre la parole dessus.

J'ai aussi parlé, mais ça reste très rare, des patients et patientes mutées BRCA, 1 à 3 %. On leur

donne aussi accès à des inhibiteurs de PARP, mais cela reste une minorité.

Il y a pour moi une petite notion dans les jeux de mots, c'est ce qui avait interpellé le SEM. L'accès précoce était après deux lignes de chimiothérapie et l'AMM après les lignes de traitement systémique. Je resterai large et ouverte sur les deux lignes de traitement systémique, sachant qu'il y a une nuance pour les patientes mutées HER2 intermédiaires. Je laisserai le choix à l'investigateur pour placer le sacituzumab govitecan dans la ligne des traitements systémique, comme cela est proposé par l'AMM.

Il n'y a pas beaucoup d'éléments nouveaux depuis l'accès précoce du début d'année. Les traitements comparateurs sont les bonnes chimiothérapies en regard. Il s'agit d'une phase III bien menée. Les résultats ont été présentés la dernière fois et représentés ici. Il y a un avantage en survie sans progression qui a été démontré et en survie globale chez les patientes qui ont eu de l'hormonothérapie avec des traitements associés, une ligne, deux lignes de traitement systémique. Elles sont déjà en quatrième ligne. Réussir à montrer un bénéfice en survie globale et en survie sans progression à ce stade, pour moi, ce sont des éléments favorables pour répondre à la demande du laboratoire qui était un SMR important, une ASMR III et pas d'ISP demandé par le laboratoire.

Concernant les toxicités, un point là-dessus. Oui, il y a des toxicités avec le sacituzumab govitecan, des toxicités gérables. En oncologie, surtout dans ces stades avancés, on a l'habitude des toxicités hématologiques, digestives, mais elles sont gérables avec les traitements habituels. On peut introduire des G-CSF ou booster les globules blancs quand il y a des toxicités sur les neutrophiles. On prévient les nausées et les potentielles toxicités digestives avec des anti-nauséeux, corticoïdes, sétrons et antihistaminique.

J'ai terminé et je suis ouverte à vos questions. Je ne sais pas si Julien Péron voulait prendre la parole. J'aurais voulu son avis éventuellement.

M. le D^r PERON.- Merci Clémence. Concernant la séquence trastuzumab/deruxtecan et sacituzumab/govitecan, il y a encore un vrai doute qui plane sur l'efficacité de la séquence, notamment du fait que la chimiothérapie qui est conjuguée à l'anticorps est proche. Ce n'est pas la même, mais c'est la même classe thérapeutique, inhibiteur de topoisomérase. Il n'y a pas un doute théorique. Effectivement, comme tu l'as bien dit, il y a eu deux études de vraie vie françaises présentées à San Antonio. La synthèse que j'ai faite de ces études, c'est que ça marche rarement, le fait d'enchaîner, quelle que soit la séquence. Parfois, il y a certaines patientes très minoritaires chez qui on a l'impression que le deuxième agent marche, parfois mieux que le premier. Une fois qu'on a dit ça, c'est je n'aurais pas pris un combat du fait d'autoriser dans les deux lignes antérieures le trastuzumab/deruxtecan par rapport aux chimiothérapies, d'autant plus que des critères d'inclusion de l'étude prévoyaient deux lignes de chimiothérapie. Néanmoins, je ne vois pas non plus de raison de modifier l'AMM. Si on suit l'AMM, on se retrouve avec deux lignes de traitement systémique. Il n'est pas certain que la communauté enchaîne, en pratique courante, trastuzumab/deruxtecan, puis sacituzumab/govitecan sans mettre de la chimiothérapie dans l'intervalle.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tous les deux, vous avez répondu à plusieurs questions que se posait le Bureau. Merci. Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Je m'interroge sur le rapport bénéfice-risque de ce traitement. Quand on regarde les différences de médiane, il y a 1,5 mois d'un côté et 2 mois de l'autre pour la SSP et la survie globale. Ce qui m'a surtout interpellé, c'est le taux d'événements indésirables de grade III, 74 % versus 60. Les graves, c'est 28 % versus 19. Surtout, je n'arrive pas à le réconcilier avec un avantage de survie, dans le dossier préparatoire, il est noté 211 décès dans le bras actif versus 205. Je ne comprends pas très bien le fait qu'il y ait un excès de décès en défaveur du médicament dont on discute par rapport à la monochimiothérapie et que l'on se retrouve d'un autre côté avec une médiane d'OS en faveur de ce médicament. J'ai un problème de réconciliation de ces deux informations.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Sur la pertinence clinique, même si nous sommes tous experts dans tous les domaines, tu participes pas mal à des dossiers de cancérologie, la survie sans progression de 1,5 mois et la survie globale de quelques mois, c'est cliniquement significatif. C'est un bénéfice, en tant qu'oncologue, que j'ai envie de soutenir et je pense que je ne suis pas la seule. Pour moi, ce n'est pas discutable. Ce sont des patientes qui sont déjà en quatrième ligne. Oui, s'il y a plusieurs mois de survie globale statistiquement gagnés, je ne me pose pas la question du cliniquement pertinent.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le chapitre tolérance, il est marqué 211 décès versus 205. Je ne comprends pas bien ce déséquilibre en défaveur du médicament.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Est-ce que le chef de projet a un élément de réponse ? Je peux regarder.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je suis en train de regarder dans le rapport. Les données de tolérance ont un suivi un peu plus important que par rapport à l'analyse de la survie globale. La deuxième analyse intermédiaire est intervenue en juillet 2022 et on a des données de tolérance de décembre 2022. Il y a cette différence qui peut l'expliquer. Après, je regarde les causes au niveau des décès.

M. le D^r KOUZAN.- Je lis le document que vous avez préparé. À chaque fois, c'est 72 % et 73 % liés à la progression de la maladie. Je n'arrive pas à concilier le fait qu'il y a plus de décès du fait de la maladie dans le bras actif. C'est un peu contradictoire.

M^{me} le P^r CHEVREY, pour la HAS.- C'est parce que tu es en train de regarder des nombres absolus en faisant des pourcentages par rapport à l'effectif, alors que ce qui compte, c'est le délai de survenue de ces événements. Imagine que les décès soient retardés dans un bras, les courbes de Kaplan-Meier seront différentes et tu peux avoir plus de décès qui arrivent tardivement alors que les autres sont censurés.

Ce qui me gêne sur ce dossier, ce sont deux choses. La première, ce sont les censures sur la PFS. Je ne sais pas si vous avez regardé les courbes, j'ai la publication du JCO. Il y a des censures précoces en nombre incroyable sur les deux courbes. La deuxième chose, c'est la survie. Ce qui me semble étonnant, les courbes de survie, si l'effet est constant au cours du temps, doivent s'écarter et là, les courbes de survie se rapprochent. Même si au bout de 15 mois, il y a de moins en moins de sujets, mais c'est très inhabituel de voir les courbes qui se recollent au cours du temps. Ça laisse penser que l'effet du traitement n'est pas du tout constant au cours du temps. Je n'ai pas vu d'examen de cette hypothèse dans le dossier.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Une partie de mes remarques vient d'être dite. Pour ajouter sur l'incertitude liée aux règles de censure, il y a des règles de censure pour le critère de jugement principal qui vont potentiellement générer des censures informatives, notamment le fait d'avoir raté deux évaluations de suite équivaut à être censuré. Je pense que c'est particulièrement important dans ce contexte de patientes qui sont déjà très lourdement prétraitées et pour lesquelles on va plus voir d'abandons de traitement. D'ailleurs, c'est ce qu'on voit parce qu'il y a quasiment 15 % de retrait de consentement dans le bras standard dans un essai en ouvert, ce qui peut conduire à générer un biais.

J'avais une question sur ce bras standard. On a l'impression que l'effet est essentiellement porté. Les investigateurs avaient le choix entre plusieurs chimiothérapies standards. La différence d'effets est liée essentiellement aux bras vinorelbine. J'ai vu par ailleurs qu'il y avait eu des critiques sur le fait qu'il y avait une sous-utilisation des taxanes et des anthracyclines pour lesquelles 16 % des patients inclus, alors qu'elles étaient très lourdement prétraitées, n'avaient pas reçu de taxane dans l'étude. Je voudrais bien avoir vos commentaires sur l'équivalence éventuellement de toutes les propositions thérapeutiques de ce bras standard.

Pour revenir également aux problématiques de toxicité, j'ai vu qu'avait été discutée l'analyse du polymorphisme de l'UGT1A1 chez des patients homozygotes. Il y a plus de 90 % d'effets hématologiques de grade > 3, ce qui semble difficilement acceptable pour des patients extrêmement lourdement prétraités. Ça pose question, je trouve, compte tenu des incertitudes sur le bénéfice d'exposer des malades à autant de toxicité. Je m'interroge sur les conditions et la qualité de la fin de vie de ces patients.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Elles ne sont pas en fin de vie, ce n'est pas du tout ça. Sinon, je ne serai pas dans un essai. Il faut être PS1 pour entrer dans l'essai. Elles ne sont pas en fin de vie. Ensuite, il y a un bénéfice, il n'y a pas de doute. Le bénéfice est démontré. Peut-être qu'il peut vous paraître d'une faible pertinence clinique, mais il est démontré. Je ne suis pas d'accord.

M. le D^r PERON.- Premièrement, pour le bras standard, dans ces patientes qui ont déjà reçu deux lignes de chimiothérapie, s'il y a un traitement qui devrait être placé en termes de niveau de preuve au-dessus des autres, c'est l'éribuline puisque c'est le seul qui a démontré un bénéfice par rapport aux autres chimiothérapies qui étaient de référence avant l'arrivée de l'éribuline. S'il y en a un dont on devrait s'inquiéter s'il y avait un déséquilibre dans le choix entre les bras, ce serait l'éribuline. Les autres sont des alternatives classiques et acceptables souvent utilisées après l'éribuline, après échec de l'éribuline, ou utilisées en cas de difficulté d'utilisation de l'éribuline, notamment la présence de neuropathies, un effet secondaire qui préexiste souvent du fait de l'utilisation de taxanes antérieurs, qui est également un effet secondaire qui peut être associé à l'éribuline.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Les anthracyclines aussi.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Si on regarde les 130 patients qui ont reçu de l'éribuline versus le traitement, la survie globale est exactement la même. C'était le choix préféré des investigateurs. 13,9 mois dans le bras TRODELVY, 12,8. Il n'y a pas de telles interactions, ce

n'était pas stratifié, mais c'est strictement la même.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON.- La remarque d'Étienne concernant la toxicité de l'inhibiteur de topoisomérase des patients qui ont une mutation UGT1, cela suggère qu'il y a un effet systémique du traitement et pas seulement un effet ciblé porté par la liaison au récepteur.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Pour les toxicités hématologiques, on n'hésite pas en cas de toxicité de grade 3, comme l'a souligné Étienne, d'introduire après des GCSF. De l'expérience d'oncologue que j'ai, on est embêté quand une patiente a une toxicité hématologique mais on a l'habitude et on baisse la dose de 15 à 20 %, on met des DGCSF et les lignes suivantes se passent très bien. Peut-être que cela vous paraît impressionnant, la toxicité de grade 3, mais il n'y a pas que cette molécule-là. Beaucoup de molécules en oncologie ont ces toxicités et ça se gère au quotidien. Ces molécules n'inquiètent pas les oncologues pour la prescrire, même si les patientes peuvent sembler fragiles car en quatrième ligne. Ce n'est pas mon ressenti.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien.

M. le D^r PERON.- Concernant la pertinence clinique, je voulais également la commenter. Comme on est en ligne avancé du cancer du sein, comme le très bien dit Clémence, on n'est pas en fin de vie. Ces patientes ont en moyenne bien plus que deux ou trois lignes de traitement si on regarde la moyenne, notamment quand elles sont RH+, du fait d'une évolutivité naturelle de la maladie qui est moins explosive que d'autres types de cancer. Néanmoins, au niveau du bénéfice, sauf à réussir à se dire que le bénéfice en survie globale n'est pas vrai pour un biais que je ne parviendrai pas à identifier. Il me semble que la démonstration de l'intérêt de la molécule est déjà existante du fait des bénéfices démontrés en survie globale, mais en plus, c'est renforcé par la démonstration d'une amélioration du taux de réponse, ce qui est important pour ces patientes qui ont souvent soit des lésions cutanées symptomatiques, soit des lésions osseuses qui peuvent occasionner des douleurs. Le taux de réponse renforce l'impression de bénéfice de la molécule. C'est également le cas du fait de l'amélioration de la qualité de vie qui, il me semble, n'était qu'exploratoire dans cette analyse. Néanmoins, cela va renforcer l'impression qu'en améliorant la réponse et le contrôle de la maladie, on améliore la qualité de vie des patientes.

Ensuite, il y a des inquiétudes quant à la tolérance. Il ne faut pas oublier que dans la pratique courante, c'est un traitement qui n'est pas plus difficile et qui n'est pas perçu comme plus difficile ni à administrer, ni à supporter que les chimiothérapies classiques. Il ne faut pas oublier qu'il y a une différence en durée d'exposition au traitement entre les deux bras et que les événements indésirables qui sont rapportés ne sont pas toujours systématiquement des éléments de toxicité des molécules. Il s'agit d'événements indésirables qui arrivent aux patientes. Malheureusement, ces patientes, avec des métastases à des endroits divers et variés, peuvent être sujettes à différents événements indésirables au cours de leur suivi. La différence de durée d'exposition numériquement souvent est associée à une différence de la proportion de patientes avec au moins un événement indésirable rapporté. On n'a pas, comme cela peut être le cas par exemple avec le trastuzumab/deruxtecan, de mauvaises surprises avec ce médicament et d'événements indésirables particuliers qui entraîneraient une vraie difficulté au maniement de la molécule. Il n'y a pas particulièrement beaucoup de

neuropathies, pas de pneumopathie inflammatoire. Le risque d'aplasie fébrile n'est pas nul, ce qui fait qu'on utilise des G-CSF, mais il n'est pas non plus extrêmement élevé.

Pour l'utiliser de façon extrêmement fréquente, je n'ai pas d'interrogation sur le bénéfice risque de la molécule. C'est une molécule plus efficace en termes de réponse, plus efficace en termes de durée de contrôle de la maladie, qui va jusqu'à démontrer l'amélioration de la survie et qui, au niveau tolérance, fait, à ma perception pratique, à peu près pareil. J'étais aussi étonné que numériquement, on voit plus de proportions d'événements désirables, mais je l'expliquerai volontiers au moins en partie par le fait que la durée d'exposition au traitement était plus importante. Je n'ai personnellement pas d'inquiétude là-dessus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le Bureau est en accord avec vos expertises à tous les deux. La toxicité, vous en avez bien parlé. On était assez d'accord pour rejoindre la requête du laboratoire d'un SMR important et d'une ASMR III. On attendait l'avis des experts pour l'ASMR III parce qu'on hésitait un petit peu. Il n'y avait pas de demande d'ISP si ça me rappelle bien. Je vous propose de passer au vote.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais apporter une précision. La qualité de vie était un critère hiérarchisé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Absolument.

M. le D^r PERON.- Dans ce cas-là, si jamais c'est formellement démontré, je me pose la question de l'ISP parce que cela devient un médicament. S'il a formellement démontré une amélioration de la qualité de vie et une amélioration de la mortalité, il remplit les deux critères qui définissent l'ISP, même en cas de bénéfice insuffisamment couvert et de prévalence faible, comme il me semble que c'est le cas pour ce dossier. Si on l'applique stricto sensu nos critères, il me semble que l'ISP est discutable.

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- C'est drôle parce que dans ma première version, j'avais moi-même réfléchi et mis un ISP et on est revenu vers moi en me disant que le laboratoire ne l'avait pas demandé. On a eu la même réflexion.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Julien, cela n'a pas amélioré la douleur ? Tu parlais des métastases osseuses tout à l'heure.

M. le D^r PERON.- Cela n'a pas amélioré statistiquement significativement la douleur.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. On peut inclure l'ISP, donc ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 13 voix contre, 9 voix pour. Pour le SMR, 22 voix pour un SMR important. Pour le niveau d'ASMR, 13 voix pour une ASMR IV et 9 voix pour une ASMR III.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV. On peut l'adopter sur table si le chef de projet est d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. « Le laboratoire demande une ASMR III dans la stratégie thérapeutique », est-ce que c'est quelque chose qui vous va ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Clémence, tu es d'accord ?

M^{me} le P^r BASSE, pour la HAS.- Oui.

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

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