



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ENHERTU - Examen — Extension d'indication

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à l'évaluation d'ENHERTU. Il n'y a pas de contribution d'association. Nous partons sur ENHERTU.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande pour une extension d'indication d'ENHERTU dans l'indication suivante. C'est de la monothérapie pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec une mutation activatrice HER2, et c'est après une chimiothérapie à base de platine, qu'elle soit associée ou non à une immunothérapie.

Il n'y a pas eu d'ATU ni d'accès précoce pour ce dossier. Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR V dans la stratégie. Le laboratoire ne revendique pas d'ISP.

Je vous rappelle brièvement, mais Clémence Basse reviendra dessus, la stratégie thérapeutique. Le premier point est que la valeur pronostique et prédictive de cette mutation est actuellement mal définie, et donc la prise en charge est identique que les patients aient ou non une mutation HER2. Ici, c'est la prise en charge chez les patients qui n'ont pas d'autre mutation.

La première ligne est basée sur l'immunothérapie, qu'elle soit seule ou en association à une chimiothérapie. En cas de contre-indication à l'immunothérapie, c'est de la chimiothérapie seule. Vous voyez qu'après, les deuxième lignes, c'est en fonction de ce qui a été fait en première ligne.

Pour ce dossier, les données fournies par l'industriel sont deux études de phase 2 non comparatives, et également des données de comparaison indirecte. Je laisserai Sylvie revenir sur les données de comparaison indirecte, mais elles ont des limites méthodologiques majeures.

En ce qui concerne les études non comparatives, il s'agit juste de vous signaler que dans les deux, le critère de jugement principal est un critère à type de taux de réponse, que ce sont des études qui avaient plusieurs cohortes de patients avec des posologies différentes étudiées et des statuts mutationnels HER2 qui étaient également différents, avec parfois de la surexpression, parfois de la mutation. Je vous rappelle les chiffres présentés dans le document préparatoire. L'AMM concerne les patients qui ont une mutation HER2, et la posologie de l'AMM est celle à 5,4 milligrammes par kilogramme.

Je vais laisser à présent la parole à nos deux expertes pour ce dossier.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Merci pour cette introduction et merci de passer les diapositives. Je fais un rappel général sur le cancer du poumon. C'est une maladie fréquente et grave. C'est le troisième cancer le plus fréquent en France et la première cause de décès par cancer en France et dans le monde, avec 50 000 nouveaux cas par an en France à peu près.

Il faut savoir que tous stades confondus et toutes histologies confondues, le taux de survie à 5 ans est de 20 %.

Ici, on s'intéresse aux cancers bronchiques non à petites cellules. C'est le plus fréquent. Les autres, ce sont les petites cellules, qui sont encore plus graves. Eux sont un tout petit peu moins graves. Le cancer bronchique non à petites cellules, c'est 85 % de nos patients qui ont un cancer du poumon. Parmi ces cancers du poumon non à petites cellules, environ la moitié ont un sous-type histologique adénocarcinome, et on s'intéresse à ces patients, donc en quelque sorte, à la majorité des patients que nous rencontrons en consultation.

Maintenant, on s'intéresse à un plus petit groupe de patients, qui sont les patients mutés HER2. Eux, par contre, ne représentent que 1 % à 4 % des adénocarcinomes. Il faut savoir qu'on recommande le test systématiquement de cette mutation à partir de la deuxième ligne. Ce n'est pas nécessaire pour une première ligne de traitement, mais à partir de la deuxième ligne au moins depuis 2020, donc depuis les dernières années, surtout pour l'inclusion dans des essais cliniques.

Nous avons quelques données. Comme l'a dit le chef de projet sur cette population de patients avec un cancer du poumon non à petites cellules, un adénocarcinome muté HER2, on n'a pas beaucoup de données. Que sait-on ? Ce n'est pas sur la diapositive, mais je vous le dis en plus. Nous avons une cohorte nationale ESME qui a été lancée en 2014 par Unicancer pour un peu étudier l'épidémiologie des patients avec un cancer du poumon. On sait que justement, ces patients mutés HER2 représentent une petite population de patients, 1 % à 4 %. Ce sont un peu plus des femmes que le reste des patients atteints d'un cancer du poumon, en sachant que le cancer du poumon, ce sont majoritairement des hommes. On a un peu plus de femmes dans ce sous-groupe et majoritairement des non-fumeurs.

Nous avons un autre essai dont je voulais vous parler, qui est l'essai IMMUNOTARGET qui date de 2019. C'était rétrospectif. On regardait les patients qui avaient eu de l'immunothérapie en monothérapie, et en fonction de leur mutation, on regardait si l'immunothérapie fonctionnait ou pas. Il n'y a que 29 patients dans cette cohorte. Bref, l'immunothérapie en monothérapie chez ces patients mutés HER2 ne semble pas être très fonctionnelle.

C'est donc un sous-groupe de patients atteints d'un cancer du poumon, une petite proportion de patients, avec un peu plus de femmes que dans les autres populations de patients du cancer du poumon, plutôt des non-fumeurs. En tout cas, ils ne sont pas connus pour avoir un meilleur pronostic.

Je prendrais cela avec des pincettes, mais la cohorte nationale ESME dirait qu'ils ont un pronostic un peu plus défavorable, mais encore une fois, ils sont peu nombreux donc on va dire qu'ils ont globalement le même pronostic que les autres patients qui ont un cancer du poumon. Ce sont des maladies graves.

Je vous ai parlé de l'essai IMMUNOTARGET. Je trouvais que c'était important. Pour affiner ce qu'a annoncé le chef de projet au tout début, chez ces patients avec cancer du poumon non à petites cellules, un adénocarcinome muté HER2, donc 1 % à 4 % de nos patients, environ 200 à 300 cas par an en France, en première ligne métastatique — puisque là on s'intéresse à la première ligne métastatique —, en pratique, on propose soit une chimiothérapie à base de

sels de platine, soit une chimioimmunothérapie, mais d'après le fameux essai IMMUNOTARGET que je vous ai cité, l'immunothérapie ne semble pas être très efficace chez ces patients. On ne pense pas qu'elle soit délétère non plus, donc en routine, on a tendance à faire un doublet de platine avec l'immunothérapie.

En tout cas, il n'est pas recommandé de faire de l'immunothérapie seule chez ces patients et étant donné qu'on ne sait pas si l'immunothérapie est délétère, et en tout cas elle ne semble pas apporter quelque chose, en général, concrètement, à l'Institut Curie, nous faisons une association de chimiothérapie et immunothérapie, mais peut-être que certains centres ne font que de la chimiothérapie à base de platine. Globalement, c'est chimiothérapie et immunothérapie en première ligne.

Que fait-on à la rechute ou à la progression chez ces patients ? Là, on teste, on voit qu'ils sont HER2, et on se dit que l'on propose un essai clinique avec des molécules anti-HER2. Pourquoi ? Parce qu'en tout cas dans d'autres pathologies cancéreuses comme le cancer du sein, il y a des anti-HER2 très efficaces, dans le sein, dans l'estomac, donc évidemment, on propose à nos patients des essais cliniques anti-HER2.

Il y a peut-être un détail à préciser. Quand je parle de la mutation HER2, on parle vraiment d'une mutation génétique, la principale étant dans l'exon 20 du gène HER2, qui représente environ 90 % des mutations retrouvées dans ce groupe de patients mutés HER2. On va en parler après, la surexpression du récepteur transmembranaire HER2 comme on le recherche dans le cancer du sein n'est pas retrouvée ou en très faible quantité dans le cancer du poumon. Nous, c'est vraiment la mutation génétique en oncologie moléculaire que nous recherchons.

En tout cas, en deuxième ligne, quand nous retrouvons cette mutation, c'est soit un essai clinique, soit, le plus fréquemment, des taxanes. C'est une chimiothérapie à base de TAXOTERE le plus fréquemment. Étant donné que l'étude IMMUNOTARGET était défavorable en faveur d'une immunothérapie seule, on ne propose pas d'immunothérapie seule chez ces patients.

Je vous ai mis ensuite quelques données de taux de réponse, puisque comme l'a précisé le chef de projet, le critère de jugement principal des deux études de phase 2 que nous allons voir est le taux de réponse globale, l'overall response rate (ORR). J'ai essayé de mettre d'autres valeurs d'ORR que l'on peut retrouver en deuxième ligne du cancer du poumon métastatique, muté ou non muté, peu importe, puisque nous avons des essais en deuxième ligne sous TAXOTERE, qui pour moi aurait été le comparateur cliniquement pertinent que nous n'avons pas dans nos deux essais vu qu'ils sont non comparatifs.

En tout cas, les taux de réponse objective sous TAXOTERE en deuxième ligne du cancer du poumon non à petites cellules, c'est globalement entre 11 % et 15 % de taux de réponse, donc une réponse complète (la maladie disparaît complètement) ou une réponse partielle (la maladie diminue de plus de 30 % en volume tumoral).

Je l'ai marqué après, pour moi, le comparateur aurait été TAXOTERE.

Concernant la couverture du besoin médical, aujourd'hui, en deuxième ligne métastatique chez ces patients mutés HER2, oui, on oriente vers des essais cliniques quand on en a un à

disposition ou on propose des taxanes comme le TAXOTERE. En effet, du fait qu'il y ait cette mutation driver, cette mutation ciblable retrouvée, on aimerait pouvoir proposer à ces patients des thérapies ciblées étant donné les bonnes réponses de thérapies ciblées que l'on peut voir dans d'autres mutations dans le cancer du poumon. Les mutations EGFR, les mutations ALK, ont des résultats avec des thérapies ciblées qui sont très enthousiasmants, donc on aimerait pouvoir avoir des traitements similaires chez ces patients.

Concernant le mécanisme d'ENHERTU, cette molécule est déjà utilisée dans le sein et dans l'estomac. C'est un conjugué anticorps-drogue qui associe le trastuzumab — un anti-HER2 qui va cibler le HER2 — à un inhibiteur de topoisomérase I qui est le déruxtécane. Cela s'appelle donc trastuzumab déruxtécane et c'est internalisé dans la cellule. Cela permet de détruire la cellule de façon ciblée.

Les deux études que nous avons à notre disposition sont des études de phase 2 multicentriques, et elles sont en tout cas non comparatives, comme l'a dit le chef de projet. Il y a la première, DESTINY-Lung01. Pour moi, malgré tout, pour mieux comprendre les études qu'on nous propose ici, ce sont des études de phase 2 et pour moi, une phase 2, c'est « on teste les molécules sur un petit nombre de patients pour rechercher la plus petite dose efficace et observer les effets secondaires nocifs, mais on ne cherche pas à comparer ce médicament, vu que c'est une phase 2 non comparative ».

DESTINY-Lung01, c'était des cancers du poumon non à petites cellules en deuxième ligne, après une première ligne à base de sels de platine et il y avait une cohorte 1 qui ne nous intéresse pas du tout aujourd'hui parce que c'était la surexpression en immunohistochimie de HER2, mais c'est ce que l'on retrouve très peu dans le cancer du poumon, mais la cohorte 2 nous intéresse parce que ce sont les mutés HER2. Ils sont là.

On avait 91 patients dans ce bras numéro 2 de DESTINY-Lung01. Ces patients recevaient ENHERTU à la dose de 6,4 milligrammes par kilogramme, qui est une dose supérieure à celle de l'AMM. Pour 91 patients, cette cohorte 2 nous intéresse ici parce que c'est là qu'en effet, l'efficacité est intéressante. Cependant, on verra la toxicité et c'est pour cela que l'essai d'après, DESTINY-Lung02, était pour retester encore une fois la plus petite dose efficace avec pas trop de toxicité.

Cette fois, le promoteur s'est intéressé toujours au cancer du poumon non à petites cellules, toujours en deuxième ligne après avoir reçu un sel de platine, on est au stade métastatique, mais cette fois, uniquement les mutés HER2. Il y avait plus de 38 mutations possibles, mais pour 80 % des patients, c'était la mutation dans l'exon 20 de HER2. Cette fois, on voit deux doses, la même dose que celle de l'essai DESTINY-Lung01 à 6,4 milligrammes par kilogramme, et la dose inférieure à 5,4 milligrammes par kilogramme sur 100 patients. C'est cette dose-là qui a été retenue pour l'AMM.

Ce qu'il faut juste comprendre, c'est qu'on a deux essais de phase 2 non comparatifs. Ce sont surtout pour moi des essais de dose, de tolérance. On teste des doses, on cible une population, on s'intéresse aux mutés HER2, puis on cherche la dose la plus petite qui soit efficace, mais pas trop toxique.

J'ai mis les résultats d'efficacité qui sont enthousiasmants, même si ces essais ont des limites et un niveau de preuve faible, évidemment. Vous avez DESTINY-Lung01 à gauche et DESTINY-Lung02 à droite. J'ai uniquement mis les cohortes qui nous intéressent pour la question d'aujourd'hui, donc la cohorte des patients mutés HER2, avec 91 patients ici et une centaine à droite. Avec cette manière de montrer le taux de réponse globale, l'overall response rate, on additionne les réponses complètes et les réponses partielles. Les réponses complètes, c'est quand la tumeur diminue de 100 % et les réponses partielles, c'est quand le volume tumoral diminue de plus de 30 %.

Malgré tout, en tant qu'oncologue, quand on voit ces waterfall plots, cela reste un médicament qui semble contrôler ou faire diminuer. Chez certains patients, très peu, des réponses complètes ont été observées. Cela reste en tout cas un signal très positif pour ces phases 2. Dans les deux cas, cela reste un élément que je trouvais intéressant, un taux de réponse autour de 50 %. Le taux de réponse était le critère de jugement principal.

Dans les critères secondaires, il y avait la durée de réponse, la PFS, l'OS. Je sais encore une fois, ce sont des phases 2 et je ne me suis pas arrêtée dessus, sauf si vous voulez qu'on revienne dessus. En tout cas, on a un taux de réponse, le critère de jugement principal, intéressant et une ou deux réponses complètes dans ces essais.

Cependant, il y a un bémol — et c'est là que je pense qu'il faut qu'on discute ici — concernant la toxicité. Dans ces deux essais, la tolérance est marquée par des événements indésirables de grade 3 qui surviennent chez plus de 5 % des patients en grande quantité, quasiment un sur deux, 46 %, et à 52 %, un patient sur deux a fait un grade supérieur ou égal à 3, qui concernait plus de 5 % des patients.

C'est une toxicité hématologique que l'on connaît avec ENHERTU aussi dans le cancer du sein (neutropénie, fatigue, anémie), et il y a la pneumopathie interstitielle diffuse, une toxicité pulmonaire qui est connue avec toutes les thérapies ciblées. Il peut y avoir des pneumopathies interstitielles, mais avec ENHERTU, il faut être vigilant et malgré tout, il y a des décès liés au traitement qui sont rapportés dans ces deux études de phase 2. On rappelle qu'on est dans une étude de phase 2 pour connaître la plus petite dose efficace et on observe les effets secondaires nocifs.

Il est à noter que dans les décès liés au traitement, on a une pneumopathie, un OAP, une dyspnée, en lien donc avec quelque chose de respiratoire dans l'essai DESTINY-Lung01. Dans l'essai DESTINY-Lung02, on a un décès lié à une pneumopathie, en lien avec le traitement.

C'est connu, encore une fois, que les thérapies ciblées peuvent faire des pneumopathies interstitielles, mais avec ENHERTU et chez une population de patients atteints d'un cancer du poumon — ce n'est pas un cancer du sein mais du poumon -, qui ont donc déjà un poumon fragile et une pathologie pulmonaire, avoir une pneumopathie interstitielle sur un terrain pulmonaire fragile, oui, cela peut parfois mener au décès. Ce n'est pas fréquent, mais cela peut. C'est un vrai point de vigilance. C'est d'ailleurs clairement étiqueté. Au moindre doute d'une pneumopathie, on fait une pause du traitement avant la reprise voire l'arrêt définitif. Je pense que c'est vraiment le point de vigilance à avoir tous en tête, suite à ces deux essais de phase 2.

Pour résumer un peu tout cela, concernant la qualité de la démonstration, ce sont des essais de phase 2 non comparatifs, on voit surtout les doses qui sont tolérables et on a des prémisses d'efficacité avec des taux de réponse intéressants. Est-ce que la population représentée serait la population en vie réelle ? On en a parlé ce matin. On espère, en tout cas c'est proche. Ce sont bien des cancers du poumon non à petites cellules, ils sont mutés HER2, donc en tout cas, les populations dans ces deux études étaient représentatives des patients que l'on verrait en pratique pour leur prescrire éventuellement ou pas ce traitement.

S'agissant du choix du comparateur, il n'y en a pas. Il n'y a pas d'essai versus une deuxième ligne qui pour moi aurait été le TAXOTERE. C'est regrettable. Cela aurait permis d'améliorer les données d'efficacité, de pouvoir comparer à ce qu'on donnerait à ces patients en deuxième ligne.

Avoir choisi le taux de réponse objective, en effet, ce n'est pas le meilleur critère. On aime bien les PFS, les survies sans progression, on aime bien avoir des données de survie globale. Après, malgré tout – et c'est mon expérience en tant qu'oncologue aussi –, il faut savoir que les patients sont métastatiques, souvent au poumon, aux surrénales, à l'os, parfois ailleurs, il y a des métastases viscérales diffuses, donc un taux de réponse qui comprend la réponse partielle – c'est-à-dire une diminution des cibles de 30 % – ou exceptionnellement parfois une réponse complète, cela veut dire une diminution de la masse tumorale.

En tout cas, cela n'augmente pas en taille et je ne peux pas m'empêcher de penser que forcément, il y a au moins un contrôle des douleurs, un contrôle des symptômes. En tout cas, la masse tumorale n'augmente pas, voire diminue, donc pour moi il y a une forme de bénéfice pour le patient. On est en ligne avancée, en deuxième ligne avancée chez des patients qui ont un cancer grave, avec un décès probable dans les mois qui suivront, même pas quelques années.

La quantité d'effet, c'était le taux de réponse, j'ai déjà dit que c'était encourageant.

La dose, c'est 5,4 milligrammes. On a quand même cette dose qui est testée dans différentes cohortes.

La tolérance, attention, je pense que c'est le point de vigilance. S'il y a le moindre doute sur une gêne respiratoire, une aggravation, une baisse de la saturation, une dyspnée, une toux anormale, à mon avis il faut faire une pause et rediscuter si on reprend le traitement ou pas.

Ensuite, y a-t-il un apport thérapeutique ? C'est là que je laisserai la parole après au Professeur Chevrot. L'AMM est après un traitement à base de sels de platine que l'on a quasiment toujours en première ligne. Encore une fois, on ne prescrit pas d'immunothérapie seule chez des patients mutés HER2. On pourrait se dire « on n'avait pas la mutation diagnostique, on a mis de l'immunothérapie, et en fait on se rend compte qu'ils sont mutés HER2 ». Ce cas serait éventuellement possible, mais pour être honnête, maintenant, même si c'est en deuxième ligne qu'on recommande de tester cette mutation, on essaie d'avoir les mutations le plus tôt possible dans la prise en charge.

En tout cas, chez ces patients, pour moi, la comparaison en deuxième ligne ou plus serait le TAXOTERE, mais nous n'avons pas d'étude comparative. Il y a une comparaison indirecte que

va nous présenter Sylvie. Ce n'est pas une étude in silico, donc nous verrons la valeur. Malgré tout cela reste fragile, avec un niveau de preuve faible, mais nous avons quand même cette comparaison indirecte.

Y a-t-il un impact sur la morbidité ? J'ai envie de dire que s'il y a un taux de réponse, pour moi, malgré tout, il y a forcément un impact sur la morbidité pour les patients car un contrôle, on fait diminuer leur masse tumorale, mais on ne connaît pas encore le bénéfice sur la survie sans progression et la survie globale.

Y a-t-il un impact sur la qualité de vie ? J'ai envie de dire « éventuellement chez ceux qui répondent ». On a un ou deux cas de réponse complète. Ce n'en est qu'un ou deux et c'est à mettre en balance avec la tolérance. Malgré tout, le cancer du poumon n'est pas une maladie qui régresse toute seule donc cela montre, et ce signal est positif, qu'il y a certains patients qui en bénéficient vraiment, mais on ne sait pas lesquels ce sont. C'est surtout cela, le message de ces études de phase 2.

La population cible est de 100 patients par an.

Je vais laisser la parole à Sylvie Chevret pour la suite, pour la comparaison indirecte.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Clémence.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Nous pourrions revenir à la fin sur ma proposition, si vous voulez.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ok. Sylvie !

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir d'abord sur les essais. Ce sont deux essais de phase 2. Sur le premier, je voulais revenir sur le fait qu'il y avait deux cohortes au départ et pour détailler un peu ce que vient de dire Clémence, pour moi, le laboratoire n'a pas du tout ciblé la mutation HER2 au départ puisqu'au contraire, cette cohorte 2 a été plutôt renforcée en cours d'étude. Au départ, la cohorte 1, ce n'est pas celle-ci, c'est la surexpression de HER2.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est qu'ils avaient même fait une cohorte 1a où ils ont changé la dose de la cohorte 1 uniquement. Vous voyez que tout le monde avait plutôt 6,4 milligrammes par kilogramme et que la dose plus basse, ils l'ont juste appliquée en cours de route à une nouvelle cohorte de patients sur la première cohorte. Cela a tous les défauts des essais de phase 2 monobras, comme l'a dit Clémence.

Insisterai surtout sur le fait qu'il y a eu des amendements en cours d'étude, avec des analyses intermédiaires qui sont arrivées en cours d'essai, bien sûr avant l'analyse finale qui nous est présentée, avec, sur la cohorte 2, 50 réponses, mais vous voyez que sur les 50 répondants, il y a 49 réponses partielles et une seule réponse complète.

Nous avons quand même des résultats en termes de PFS et d'OS que je voulais rapporter dans la mesure où certes, nous avons un suivi court de 13 mois, mais vous voyez que les courbes ne sont quand même pas très encourageantes sur la suite puisque si j'en crois ce que disait

Clémence sur le pronostic de ces malades, on voit que manifestement, la probabilité de survie à 2 ans est de moins de 10 %.

Il y a par ailleurs des événements indésirables qui ne sont pas négligeables, et je pense que c'est ce qui a justifié la deuxième étude, c'est-à-dire s'interroger sur le choix de la dose, 6,4 milligrammes ou 5,4 milligrammes pour cette deuxième cohorte qui a été sélectionnée par rapport à ces meilleurs résultats, par rapport à la cohorte 1.

Le laboratoire a donc fait le deuxième essai. C'est la diapositive suivante. C'est l'essai Lung 03, qui pour moi visait à tester cette deuxième dose. Ce qui est étrange aussi, c'est qu'ils ont fait encore un essai de phase 2, cette fois-ci randomisé entre les deux doses, tout en affichant très clairement — c'est écrit noir sur blanc à plusieurs reprises, et d'ailleurs dans le calcul d'effectif c'est pareil — qu'aucune comparaison des deux bras n'a été planifiée. Le calcul d'effectif reposait simplement sur une comparaison à un taux historique pour chaque bras, mais sans comparaison entre les deux. Enfin bon.

C'est pareil, ils ont fait deux analyses intermédiaires en disant que ça n'allait pas impacter la conduite de l'essai, donc que l'on pouvait faire comme si elles n'existaient pas, ce qui me semble un peu rapide également, puisque cela apporte quand même de l'information sur la réponse. On voit cette fois-ci que dans les deux groupes, il n'y a pratiquement que des réponses partielles, et il y a 1 réponse complète à la dose de 5,4 milligrammes sur les 50 répondeurs, et 2 réponses sur les 28 réponses à la dose 6,4 milligrammes. Je n'ai pas grand-chose à dire.

L'essai était soi-disant en double aveugle, mais pas pour le promoteur, donc ils étaient au courant de ces résultats.

La diapositive, c'est pour la synthèse de ces deux essais. C'est un critère de jugement intermédiaire, avec un suivi court, sans prise en compte de la variabilité d'évolution des malades puisqu'il n'y a pas de groupe contrôle, avec une taille d'effet que je trouve modeste, qui est de plus surestimée, puisqu'on ne prend pas en compte la variabilité de l'évolution de la maladie. Puis, il y a le fait qu'il y avait un comparateur cliniquement pertinent, le TAXOTERE, dont a parlé Clémence. Il y en avait même d'autres, on va le voir, puisque pour pallier cette insuffisance d'absence de comparateur cliniquement pertinent, le laboratoire nous a fourni deux types de réponses, de comparaisons indirectes.

J'ai commencé par présenter la MAIC qui est non ancrée, puisque c'était un essai monobras. Nous allons voir tout à l'heure que cela ne les a pas empêchés de créer un bras contrôle. C'est assez astucieux. Je dois avouer que là aussi, c'est une première aujourd'hui. La première chose à dire, c'est qu'il n'y avait pas de données sur le statut muté HER2 dans les essais, donc on fait comme si cela n'influait pas sur les résultats, ce qui est possiblement un problème. Je pense que vous reviendrez dessus.

Je vous rappelle que pour ces MAIC, il faut prendre en compte tous les facteurs modificateurs d'effet et les facteurs pronostiques dans la maladie, et vous voyez qu'ils ont utilisé l'âge, le sexe, l'histoire de tabagisme des patients, le score ECOG, l'existence de métastases hépatiques ou du système nerveux central et le nombre de lignes antérieures. Ma question

pour vous est de savoir si cela suffit à capturer l'ensemble des facteurs pronostiques et des modificateurs d'effet dans cette maladie.

La deuxième chose est que sur les sept essais — ce qui revient à avoir fait sept MAIC —, vous voyez que la taille d'échantillon obtenue pour rendre les malades de l'essai comparables aux populations de chacun de ces sept essais, est très réduite puisque cela va diminuer le plus souvent à des valeurs inférieures à 30, qui, je vous le rappelle, est reconnue comme étant la limite de validité de ce type de méthode.

Pour moi, le fait que les ESS soient très diminuées veut dire d'une part que les populations étaient différentes, ce qui va nous donner aussi une idée quant à savoir si c'est une bonne idée de prévoir une méta-analyse en réseau qui suppose que les populations sont interchangeables, alors que là on a une quantification du fait que ce n'est pas vrai, puisque quand on prend en compte ces facteurs pronostiques, la taille d'échantillon est réduite à environ 20 % à 30 % de la taille initiale des malades de l'essai DESTINY-Lung02.

La deuxième chose est que comme c'est très bas, je pense que les scores que l'on peut retenir sont celles qui comparent à l'atézolizumab, puisque c'est la seule qui a plus de 30 en taille d'échantillon, mais vous voyez que le résultat n'est pas significatif, donc il n'y a pas de différence en termes de survie.

Par ailleurs, je pense que Clémence voudra peut-être en parler, mais la deuxième hypothèse est que dans celle-ci, les histologies étaient mixtes, donc on n'a pas été capable d'isoler les adénocarcinomes, d'après ce que j'ai pu en comprendre.

Enfin, ils ont voulu faire une méta-analyse en réseau. D'ailleurs, on voit qu'ils ont tous utilisé le TAXOTERE en comparateur, ce qui nous permet de nous rendre compte qu'un essai contre ce comparateur pertinent semblait vraiment très pertinent puisque c'est ce qu'on fait tous les autres, et pas eux. Ils ont voulu se rattacher à ce réseau, avec la problématique du fait que pour se rattacher à un réseau, il faut quand même avoir un comparateur. Sinon, on est singleton libre.

Ils ont commencé par créer un groupe contrôle à cet essai monobras. Comment ont-ils fait pour créer un groupe contrôle ? Ils n'ont pas fait d'essai in silico, ils ont utilisé de vraies données. Ils ont cherché les essais pour lesquels ils avaient accès à des données individuelles, bien sûr, pour pouvoir générer un groupe qui soit échangeable à celui de leur essai.

Ils ont donc choisi deux essais, INTEREST et VITAL, pour lesquels ils avaient accès aux données individuelles, parce que c'est le même promoteur. Ils ont donc fait une comparaison à base de score de propension sur données individuelles, avec l'idée que je peux, par des poids, modifier la population de ces essais VITAL et INTEREST pour la rendre échangeable avec la population de DESTINY, ce que je trouve très astucieux. C'est une bonne idée, en fait. D'ailleurs, on se demande pourquoi ce n'est pas fait plus souvent.

Simplement, ils ont choisi de façon privilégiée l'essai INTEREST puisque c'est celui qui ressemblait le plus, mais vous voyez que d'abord, il y a quand même une méconnaissance du statut muté HER2, et qu'il y a un autre problème qui est qu'on ne comprend pas très bien pourquoi il y a eu une sélection de malades. Je pense que c'est en particulier parce qu'ils ont

voulu rendre le plus possible échangeables les groupes, donc ils ont appliqué les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'essai DESTINY avant de calculer les poids.

En plus, ASTRAZENECA, sur les 102 malades de DESTINY — sur l'essai des traités —, de manière un peu étonnante sans que personnellement j'aie compris pourquoi, a enlevé des malades. On ne leur a donné que 91 des 102 malades de cet essai que nous avons vu tout à l'heure. En plus, ils ont exclu 4 ou 5 malades de plus qui avaient des données manquantes, ce qui fait que même l'essai DESTINY n'a pas pris tous les malades. Par rapport à ce que nous disions ce matin de façon générale, il y a des biais de sélection qui ont pu être introduits sans que l'on ait vraiment de précision très claire sur ce pour quoi ils sont partis.

Ils ont créé un groupe contrôle basé sur les groupes docétaxel de ces deux essais en leur appliquant les poids issus de cette modélisation par score de propension.

Le problème, c'est que vous voyez d'abord qu'il y a un problème un peu de support commun pour le score de propension, puisque sur les valeurs élevées du score on voit qu'il n'y a que des traités. Dans le groupe contrôle, il n'y avait personne qui avait une probabilité assez élevée d'avoir été inclus dans l'essai DESTINY-Lung02. Cela traduit quand même le fait que les essais étaient différents, même en essayant d'équilibrer les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Par ailleurs, ils ont inclus là encore les mêmes facteurs que tout à l'heure, donc j'ai la même question. Est-ce que cela suffit comme facteurs d'effet et facteurs pronostiques d'inclure l'âge, le sexe, le tabagisme, l'ECOG, les métastases et le nombre de lignes ?

Enfin et surtout, il n'y a pas d'évaluation vraiment de l'échangeabilité des groupes qui est obtenue une fois que l'on pondère les données de cet essai, ce qui fait que le groupe contrôle qu'ils ont défini me semble sujet à caution dans la mesure où nous n'avons pas du tout de différence moyenne standardisée pour nous assurer qu'elles sont identiques ou très proches entre groupes.

On nous donne juste des tests de comparaison dont je vous rappelle que la limite, dans ce genre d'évaluation de la comparabilité des groupes, c'est que cela dépend de la taille de l'échantillon. Là, les tailles d'échantillons sont faibles, donc c'est relativement peu puissant à détecter des différences.

En plus, il y en a une qui est significative sur les métastases cérébrales, avec une différence de plus de 20 % en défaveur du groupe contrôle, ce qui me laisse à penser qu'on ne peut pas aller plus loin dans la méta-analyse en réseau dans la mesure où non seulement nous avons vu tout à l'heure que les populations de tous ces essais étaient relativement différentes entre elles, mais qu'on a vu sur la MAIC que les tailles d'échantillons étaient réduites, mais en plus, le groupe contrôle qu'on a construit pour l'essai DESTINY-Lung02 pour accrocher cette molécule au reste du réseau me semble sujet à caution dans la mesure où il y a des différences résiduelles qui persistent avec le groupe traité.

Pour moi, cela interdit de regarder plus loin les résultats de cette méta-analyse en réseau.

Je ne sais pas si vous avez compris. Je trouve que les dossiers étaient encore assez complexes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était quand même assez clair dans les conclusions. Merci, Sylvie.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Je ne sais pas si je dois réagir maintenant à tes remarques, Sylvie. En tout cas, pour ta question de savoir si le groupe contrôle était bien choisi pour les critères d'âge, de sexe, tabac, ECOG, métastases et nombre de lignes, ma réponse serait « oui ». J'ai l'impression que les critères sont satisfaisants. Je ne sais pas ce que j'aurais mis de plus.

Pour répondre à ta deuxième remarque, dans les différents essais qu'ils ont utilisés pour les comparaisons indirectes, en effet, le statut HER2 n'était pas forcément connu, donc finalement, on prend les populations de DESTINY-Lung01 et de DESTINY-Lung02 et on regarde ceux qui sont mutés. On a pris les patients qui étaient mutés dans ces essais mais on les compare finalement à des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique qui sont en deuxième ligne. Souvent, on avait quand même éliminé les mutés HER2 et mutés ALK, mais en tout cas, on n'a pas forcément l'information de savoir si on les compare bien à d'autres HER2. On ne le sait pas et c'est aussi la faiblesse, comme tu l'as dit, de cette comparaison indirecte.

Je ne sais pas s'il faut aller à ma dernière slide de proposition ou pas tout de suite.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pas tout de suite, parce qu'il y a des questions. Nous allons prendre les questions. Il y a beaucoup de questions d'ailleurs. Il y a Hugues d'abord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai deux questions rapides. Si j'ai bien compris, il y a entre 5 % et 10 % de décès toxiques liés au traitement dans ces deux essais. C'est assez reproductible. Ne penses-tu pas que cette importance des décès toxiques soit susceptible de gommer tout bénéfice potentiel, en termes d'activité sur la survie globale et en termes de bénéfice pour le patient ? C'est ma première question.

J'ai une deuxième question plus technique. Je suis surpris qu'il n'y ait pas eu d'essai avec l'HERCEPTIN dans ce sous-groupe de patients.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Il y a déjà eu des essais avec l'HERCEPTIN, et il me semble même qu'il y a une autre association avec trastuzumab, mais jusqu'à présent, l'HERCEPTIN seul n'avait pas montré de bénéfice dans les cancers du poumon mutés HER2. Les résultats étaient négatifs. C'est pour cela que là, c'est une nouvelle tentative avec trastuzumab déruxutécan. Avec l'association au déruxutécan, est-ce que cette fois on aura un bénéfice ? Trastuzumab seul avait été testé et non retenu, et ce n'est pas indiqué en routine. On ne le fait pas en routine.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ni avec le TAXOTERE.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Voilà.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et pour ma première question sur le bénéfice ?

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- De savoir si le fait qu'il y ait des décès empêche de voir un bénéfice ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pas de voir. Est-ce que le fait d'avoir autant de décès toxiques n'obère pas le bénéfice pour les patients ? C'est quand même considérable. Est-ce qu'il ne manque pas des données de survie réelles pour pouvoir conclure malgré le petit signal sur la réponse ?

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- C'est vraiment cela, ce dossier. On a un signal.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a des données sur la survie. C'est ce que je vous ai montré. Nous avons la courbe de survie.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais pas comparatives.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Le fait qu'il y ait des réponses complètes est en effet un signal positif, mais tu as raison, Hugues, il y a des toxicités, il y a des décès liés au traitement, donc là, on doit avoir une vigilance accrue. Qu'est-ce que cela veut dire ? Est-ce qu'on a envie de proposer cette molécule aux patients en deuxième ligne parce qu'ils feront peut-être partie des quelques patients qui vont en bénéficier et avoir une réponse complète ? Est-ce qu'ils vont faire partie des un sur deux patients qui vont avoir une bonne réponse au traitement au moins au début, mais attention, comme tu le dis, quasiment 10 % — un peu moins — risquent d'avoir une toxicité importante ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas une question de vigilance. Mon propos est de savoir s'il n'y a pas une perte de chance globalement, sur la population, pour les patients traités.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Quelle est la proportion de décès toxiques ? Hugues a dit 10 %. J'ose espérer que ce n'est pas cela.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non. C'est toujours un peu la problématique avec les estimations en tolérance pour savoir quelle est la causalité. On sait que parmi les effets indésirables rapportés, ceux qui évoluent vers le décès — mais sans que l'on soit sûr que ce soit lié au médicament, c'est-à-dire sans évaluation de causalité — dans les deux cohortes, on est en effet entre 10 % et 14 %. C'est la proportion d'effets indésirables pour lesquels la fin de l'histoire est le décès, et cela peut être le décès lié à la pathologie comme le décès lié à l'effet indésirable. On n'a pas la séparation exacte des deux.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils mettent un seul grade 5 lié au traitement dans leur tableau de tolérance, dans l'article.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ce qui ressemblerait quand même beaucoup plus à ce qu'on connaît du médicament dans le cancer du sein. C'est-à-dire que cela existe, et du coup cela fait peur, mais cela reste quand même rare.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- En tout cas, le décès lié au traitement dans l'essai DESTINY-Lung01 et l'autre décès lié au traitement dans DESTINY-Lung02, à chaque fois, étaient en lien avec une pneumopathie, ce qui montre la vigilance chez les patients avec un cancer du poumon déjà sous-jacent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais faire quelques petites remarques. La biologie de l'antégonisation du HER2 est très compliquée. Comme il y a été fait allusion, l'anticorps tout seul, trastuzumab, ne fait rien dans le poumon. Il y a eu également un anticorps lié à une autre chimiothérapie qui ne marche pas.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- C'était trastuzumab emtansine, je crois.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Voilà. Celui-là semble avoir quelques effets. C'est juste pour dire que c'est un clou supplémentaire enfoncé dans ce qui s'appelle les basket trials, en soi-disant, du moment que l'on touche un récepteur, c'est valable pour tous les organes, d'autant qu'il y a une différence d'efficacité et même de toxicité en ce qui concerne le sein, l'œsophage et le poumon, parce qu'il y a beaucoup moins de pneumopathies interstitielles dans les deux autres cancers d'organe que dans celui-là. En fait, on ne sait pas du tout à quoi c'est dû.

On suppose que c'est lié à une absorption majorée par les macrophages alvéolaires de ce médicament et on ne sait pas si ce n'est pas cumulatif. Tout cela pour dire que l'effet sur la mortalité iatrogène est pour le moment inconnu. C'est un médicament qui a une fenêtre thérapeutique très étroite. En général, dans les phases 1 d'anti-cancéreux, on cherche la MTD (dose maximale tolérée) et après, on l'applique.

C'est ce qu'ils ont fait là, et en fait, ils se sont rendu compte que c'était trop toxique, donc ils ont reculé d'un pas.

Personnellement, je pense de plus que le taux de réponse est un marqueur peu fiable, dans la mesure où ce qui est important, c'est plutôt la durée de la réponse et très clairement, nous n'aurons la réponse à nos interrogations que quand nous aurons un vrai essai comparatif. Dans ce dossier, la comparaison indirecte, avec le graphique que j'ai entraperçu, était un peu du même genre que le sotorasib, c'est-à-dire que c'est un anti-KRAS, ils avaient fait une phase 1 monobras, ils avaient fait des comparaisons indirectes, ils avaient dit « oui, avec le TAXOTERE c'est beaucoup mieux que le TAXOTERE » et en fait, quand il y a eu l'essai comparatif, c'était identique.

On ne peut attribuer au maximum qu'un SMR faible et une ASMR V à cette molécule, voire même discuter éventuellement un SMR insuffisant de mon point de vue.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne Lengliné ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais à peu près la même remarque que Serge sur le questionnement sur le critère de réponse et le fait que ce ne soit quand même pas super clair que ce soit associé à un bénéfice clinique, mais cela a déjà été dit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Pierre ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Quand on commence à dire « c'est une maladie relativement récente avec une évolution péjorative », c'est toujours étonnant de voir que la survie globale et la qualité de vie ne soient pas considérées comme des critères primaires. Si en plus on n'a même plus la PFS et qu'on voit qu'on choisit un critère de substitution pour éventuellement avoir un seuil statistique, c'est un peu désespérant, pour moi.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- On avait la PFS, mais en critère secondaire. Dans DESTINY-Lung01, la médiane de PFS de la cohorte qui nous intéresse, les mutés HER2, était de 8,2 mois, et dans DESTINY-Lung02, je crois que la médiane de PFS n'était pas atteinte après 11 mois de suivi. C'était des critères secondaires et on est en phase 2. Sylvie est passée rapidement dessus et je ne les avais pas évoqués, mais ils existent. Ils sont présentés, en tout cas.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce qui m'a frappée, c'est que comme vient de le dire Jean-Pierre, la PFS et l'OS sont très mauvaises et nous n'avons aucune information quant à savoir dans quel état sont les malades. Si pendant 2 ans, avec une survie aussi basse qu'elle est décrite sans ce médicament, ils ont en plus des neutropénies, des nausées, une alopecie, une baisse d'appétit, de la constipation, quand on regarde la liste de tous les effets indésirables de grade 1, 2 ou 3, on se dit que quand même, ils finissent leur vie dans un état qui n'est pas terrible.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- En tout cas, s'agissant des traitements qui auraient été comparateurs mais qui n'ont pas été mis en place, le TAXOTERE est très toxique aussi sur le plan hématologique et entraîne de fortes nausées. Chez ces patients en deuxième ligne, de toute façon, les traitements à disposition sont toxiques sur le plan hématologique et sur le plan digestif. C'est sûr.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai l'impression qu'on se répète dans les arguments.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vous rappelle juste qu'il existait un comparateur cliniquement pertinent, au moins un et d'autres, comme cela a été dit plusieurs fois, donc une comparaison directe avec un essai face-face aurait été possible.

Juste pour rebondir sur ce qui a été dit tout à l'heure par Serge en ce qui concerne le sotorasib, là, vous n'aurez pas d'essai de phase 3 qui permettra de répondre à la question. Il y a un essai de phase 3 qui est planifié, mais qui sera uniquement chez les patients en première ligne, là où l'essai de phase 3 du sotorasib était exactement chez les mêmes patients. Vous n'aurez jamais d'analyse comparative via un essai randomisé pour pouvoir conclure, sauf si le laboratoire change son plan de développement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Le chef de projet vient de répondre exactement à ma question. Je voulais savoir ce qu'il en était de la phase 3.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- C'est cela. Il y a DESTINY-Lung04. Nous aurons les résultats en 2025. Ce sera en première ligne, ENHERTU versus chimioimmunothérapie, donc sur les patients en deuxième ligne, nous n'en saurons pas plus que ces deux essais de phase 2 et les résultats que nous vous avons présentés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il me semble que nous avons tout pour juger. Je pense que nous avons fait le tour des arguments et des contre-arguments. Je vous propose de voter sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Je vous avoue qu'au sein du Bureau, nous étions en balance entre le SMR insuffisant, et le SMR faible avec ASMR V.

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- Du coup, je ne vous avais pas fait part de ma proposition qui était sur la slide restante, mais peu importe. En fait, c'est cela. Est-ce qu'on estime que c'est insuffisant et on en reste là, ou est-ce qu'on estime qu'au vu du taux de réponse, du fait qu'il y a deux cas de réponse complète chez des patients chez qui de toute façon on ne pourra pas en savoir plus a priori, ce serait une perte de chance, pour certains patients, de ne pas avoir cette molécule en deuxième ligne, et donc est-ce qu'on donne un SMR suffisant mais faible, et une ASMR V ? Chacun décide.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. C'est un avis insuffisant. Il y a 18 voix contre l'ISP, 13 voix pour un SMR insuffisant, 5 voix pour un SMR faible et 18 voix pour une ASMR V.

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