



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 février 2025

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.

Examen - Pré-AMM - Première demande - ENHERTU 100 mg, K sein non résécable ou métastatique HER2-faible ou HER2-ultra faible (CT AP-437)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à ENHERTU, mais je ne vois pas l'experte.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est un rapport écrit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. L'experte était Madame Hanvic, et le projet va nous être présenté par notre cheffe de projet et on aura le rapport écrit de Brunhilde Hanvic.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'avait pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Brunhilde Hanvic en situation de conflits d'intérêts.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité ENHERTU à base de trastuzumab deruxtecan, un anticorps monoclonal conjugué ciblant le récepteur HER2 lié de façon covalente au deruxtecan, un inhibiteur de la topoisomérase.

L'ANSM a considéré, dans son avis du 24 février 2025, que l'efficacité et la sécurité d'ENHERTU étaient fortement présumées dans l'indication qui vous est affichée. On est dans le cadre du traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein non résécable ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs, RH+, HER2 faible ou ultra faible ayant reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique et qui ne sont pas éligibles à une hormonothérapie en ligne ultérieure de traitement.

Cette demande comprend deux sous-populations, à la fois les cancers du sein HER2 faible et les cancers du sein HER2 ultra faible. La recherche et la prise en compte du niveau d'expression HER2 s'appuient sur un score à l'immunohistochimie et un test d'hybridation in situ. C'est quelque chose qui est déjà réalisé en pratique courante et qui fait partie de la prise en charge des patientes actuellement.

La catégorisation était auparavant binaire avec d'un côté les cancers HER2 positifs et de l'autre les cancers HER2 négatifs. Cette classification s'est vue enrichie de nouvelles sous-catégories afin de décrire plus précisément la faible expression du récepteur aux facteurs de croissance épidermique humain, le HER2. Ainsi, la sous-catégorie faible dans un premier temps, IHC1+, IHC2+, ISH-, et ultra faible dans un second temps, IHC compris entre 0 et 1, était auparavant compris dans le sous-groupe HER2 négatif.

Les patientes qui étaient anciennement considérées comme RH+HER2- sont désormais subdivisées en trois catégories, les RH+HER2 faibles, les RH+HER2 ultra faibles et les RH+HER2 zéro. Comme schématisé à l'écran, le statut HER2 ultra faible est défini comme un marquage membranaire HER2 qui est faible ou incomplet, et qui est observé dans moins de 10 % des cellules tumorales.

Concernant la stratégie thérapeutique, vous le voyez à l'écran à l'aide de ce schéma simplifié. En première ligne de traitement, le traitement repose sur une association entre une hormonothérapie et un inhibiteur CDK4/6. En cas de défaillance multiviscérale imminente, un

traitement par chimiothérapie, que ce soit en mono ou en polychimiothérapie, peut être recommandé en première intention.

En seconde ligne de traitement, en cas de progression, le traitement dépend notamment de la présence ou l'absence de certaines mutations avec des thérapies ciblées. En absence de mutations, une deuxième ligne d'hormonothérapie est recommandée à base de fulvestrant seul ou en association avec l'évérolimus. Pour les patientes avec défaillance multiviscérale imminente, là encore, un traitement par chimiothérapie est proposé.

En cas de progression pendant ou dans les deux ans suivant un traitement par hormonothérapie au stade adjuvant, ou les six premiers mois d'un traitement de première ligne pour le cancer du sein au stade avancé, la prise en charge repose sur l'administration de chimiothérapie. De même, en cas de progression, plus de deux ans suivant un traitement par hormonothérapie adjuvante ou dans les plus de six mois après le traitement d'une première ligne de traitement par hormonothérapie au stade métastatique, la prise en charge repose sur l'administration de chimiothérapie.

En France, les spécialités TRODELVY et ENHERTU sont disponibles respectivement dans le cadre du dispositif de l'accès précoce et du droit commun chez les patientes RH+HER2 négatifs et chez les patientes RH+HER2 faibles qui ont reçu au moins deux lignes de chimiothérapie ou au moins une ligne de chimiothérapie, c'est donc à des lignes ultérieures de traitement.

L'étude support de cette demande d'autorisation d'accès précoce est l'étude DESTINY Breast 06. Il s'agit d'un essai de phase III qui est randomisé en ouvert et qui a randomisé 866 patientes. Il est important de noter que parmi ces 866 patientes, 713 étaient RH+HER2 faibles, soit environ 80 % d'entre elles. Les patientes pouvaient être éligibles au traitement et à l'inclusion dans l'essai si elles avaient présenté une progression de la maladie après au moins deux lignes d'hormonothérapie en situation métastatique ou si elles avaient présenté une progression de la maladie après une ligne d'hormonothérapie en situation métastatique et avaient progressé dans les 24 mois suivant le début de l'hormonothérapie adjuvante, ou dans les six mois suivant le début de l'hormonothérapie de première ligne en association à un inhibiteur CDK4/6 au stade métastatique. Les patientes qui avaient déjà reçu une chimiothérapie au stade néoadjuvant ou adjuvant étaient éligibles s'il y avait un intervalle de plus de douze mois sans maladie.

La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation antérieure d'inhibiteur CDK4/6, de l'utilisation antérieure de taxanes dans un contexte non métastatique et du statut IHC avec, d'un côté, les HER2 faibles et, de l'autre, les HER2 ultra faibles.

Le traitement par ENHERTU était administré jusqu'à progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Comme je vous le disais, environ 80 % des patientes qui ont été inclus dans l'étude étaient HER2 faibles, contre environ 18 % qui étaient HER2 ultra faibles. On peut noter également que la majorité des patientes avaient reçu deux lignes d'hormonothérapie, puisque cela représentait 80 % d'entre elles. Environ 10 % des patientes n'avaient pas reçu de traitement par inhibiteur CDK4/6, qui correspond aux patientes qui progressent dans les 24 mois suivant l'hormonothérapie au stade adjuvant.

Les critères d'évaluation dans le cadre de cette étude étaient les suivants. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression dans la sous-population HER2 faible, évaluée par un comité de revue indépendant. Une séquence hiérarchique permettait d'évaluer la survie sans progression dans la population ITT et la survie globale à la fois dans la population HER2 faible et dans la population ITT, avec gestion de l'inflation du risque alpha.

Les analyses d'efficacité et de tolérance qui vont vous être présentées ont été réalisées après un suivi médian d'environ 19 mois dans le bras trastuzumab deruxtecan et 18 mois dans le bras comparateur pour la population HER2 faible, et d'environ 18 mois dans le groupe trastuzumab deruxtecan et de 17 mois dans la population ITT.

Concernant les principaux résultats, concernant la survie sans progression, l'analyse finale sur ce critère a démontré une supériorité du traitement par trastuzumab deruxtecan dans la population HER2 faible ainsi que dans la population ITT. Concernant la survie globale, cette fois, l'analyse intermédiaire n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes de traitement dans la population HER2 faible, ce qui a conduit à l'interruption de la séquence hiérarchique. Il est à noter que le laboratoire exploitant a également fourni les résultats d'un test d'interaction selon le statut HER2 sur la SSP et le test d'interaction a été significatif et en faveur d'une hétérogénéité d'effets sur ce critère, avec une différence quantitative en faveur du groupe HER2 faible. Il représentait, je vous le rappelle, 80 % des patientes incluses.

Vous avez là les courbes à la fois dans la population HER2 faible et la population ITT.

Concernant la qualité de vie, elle a été analysée à l'aide de différents questionnaires de manière exploratoire et n'est par conséquent pas présentée. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté dans l'étude DESTINY Breast 06. Le profil de tolérance ENHERTU est similaire à ce qui était déjà connu dans le cadre de l'AMM et des précédentes études ayant impliqué ce produit. Il a été marqué par une proportion plus importante, notamment d'EI de grade 3 et plus, d'événements indésirables graves ayant entraîné des arrêts de traitement. Concernant les EI d'intérêt particulier, 53 cas de maladie pulmonaire interstitielle ont été enregistrés dans le cadre de l'étude et, parmi eux, 52 sont survenus dans le groupe trastuzumab. 90 cas de dysfonction ventriculaire gauche incluant des réductions de la fonction d'éjection ventriculaire gauche ont été enregistrés dans le cadre de l'étude. Aucun cas d'insuffisance cardiaque n'a été observé.

Différents points de discussion peuvent être soulevés. La quantité d'effet qui peut être considérée comme modeste dans ce contexte de maladie au stade avancé ; la pertinence du traitement dans la population HER2 ultra faible ; l'ajout d'une précision concernant le traitement antérieur par inhibiteur CDK4/6 dans le libellé d'indication, étant donné que cela concernait environ 10 % de la population incluse dans l'essai ; l'absence de démonstration sur la survie globale ; et l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Comme indiqué par Pierre, dans le cadre de cette instruction, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Brunhilde Hanvic qui n'a pas pu être présente aujourd'hui et dont je vais lire les principales conclusions du rapport.

Elle indique dans son rapport que selon les résultats de l'étude DESTINY Breast 06, l'utilisation du trastuzumab deruxtecan en première ligne de chimiothérapie, a démontré un bénéfice en survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer RH+ avec expression HER2 faible ou ultra faible par rapport au traitement comparable qui serait une mono-chimiothérapie.

Elle rappelle les résultats et indique ensuite que bien que l'analyse du sous-groupe HER2 ultra faible ne soit pas statistiquement significative, ce sous-groupe n'avait pas été défini initialement dans l'analyse statistique et sa puissance était limitée en raison du faible nombre de patients. Elle indique ensuite qu'il faudra bien que pour les pathologistes, la caractérisation des patientes HER2 ultra faible dans la pratique courante soit bien réalisée, car il n'est actuellement pas recherché de manière systématique. Mais a priori, selon la réponse des experts qu'elle a pu consulter, les pathologistes sont bien formés à la détection des patientes ultra faibles, en même temps qu'ils ont été formés à la détection des cancers HER2 faibles.

Par ailleurs, elle partage l'avis de l'ANSM sur l'importance d'ajouter la mention RH+ dans le libellé de l'accès précoce, mention qui a été rajoutée dans un second temps dans le cadre de cette instruction. Elle conclut en indiquant qu'elle est favorable à l'autorisation de l'accès précoce dans le périmètre revendiqué, HER2 faible et ultra faible, par le laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Sylvie ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur la taille de l'effet, d'autant que c'est un essai qui est conduit en ouvert. L'effet sur la survie sans progression, c'est uniquement un effet sur les progressions radiologiques qui est montré, puisque quasiment tous les événements observés correspondent à des progressions et non à des décès sans progression, puisqu'il n'y en a que 13 dans chaque bras.

Enfin, on a demandé au laboratoire la différence de RMST, c'est-à-dire le gain en espérance d'intervalles libres sans événement dans les deux groupes. Sur les deux premières années, il y a une différence de trois mois, et sur les trois premières années, la différence est de quatre mois. C'était juste pour quantifier le bénéfice sur les HER2 faibles, et le fait qu'effectivement, la taille d'effet me semblait tout de même modeste. Surtout que c'est sur une étude en ouvert avec un critère où l'événement qui est retardé, c'est une progression radiologique, sans effet sur la survie.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je suis d'accord avec toi. C'est un peu ce qu'on s'est dit aussi au niveau du Bureau. Là, on est dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM, pour lequel c'est vrai que ce questionnement est essentiel. Je trouve tout de même que ce n'est pas un délai négligeable, surtout comparé à la survie moyenne globale dans ces formes qui sont tout de même particulièrement sévères. Même si ce sont des données radiologiques, on est en droit de penser que c'est un élément favorable, encore une fois, dans le cadre d'un pari, et sous réserve des éléments de levée du pari, on est bien d'accord. Cela me paraissait malgré tout understandable.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Même si les courbes de survie sont extrêmement collées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, elles sont proches, je suis d'accord. Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Il est dommage que l'experte ne soit pas là. J'avais un point d'étonnement puisqu'elle dit que le profil de tolérance est bien caractérisé. Caractérisé cela veut-il dire contrôlé, contrôlable et acceptable ? Parce qu'il y a tout de même 12 % de patientes qui ont une maladie pulmonaire interstitielle. On en a déjà parlé au Bureau, cela me paraît beaucoup. Après je suis d'accord sur le fait que la quantité d'effets est modeste, mais ça reste intéressant, mais c'est à mettre en balance. J'aurais aimé qu'elle puisse répondre sur le profil de tolérance.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi. Dans ce contexte de faibles quantités d'effets, c'est le point majeur. La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Juste pour revenir sur ce qui a été discuté. Concernant la tolérance, c'est vrai qu'on avait questionné l'experte. On a eu l'occasion d'en discuter avec elle. Pour elle, c'était quelque chose d'assez gérable, étant donné que c'était un traitement connu, des effets indésirables connus, et que dans l'étude, la plupart d'entre elles étaient de grade 2. Pour elle, ce n'était pas quelque chose de bloquant dans ce contexte. Elle considérait vraiment que le traitement par mono-chimiothérapie n'était pas suffisant à ce stade de la maladie, et qu'il était nécessaire d'avoir une alternative. C'est en partie ce qui a motivé sa conclusion et le fait qu'elle soit en faveur de ce nouveau traitement.

Concernant la quantité d'effets, il est à noter que tout type de cancers du sein confondus, le taux de survie à cinq ans à partir du stade métastatique est estimé à environ 39,5 mois en médiane de survie globale.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Merci. C'est pour cela que j'aurais aimé lui poser la question. Parce que quand l'hématologue ou l'oncologue dit que c'est gérable, c'est gérable pour lui. Mais pour le patient, ça se passe comment ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tu as raison, c'est sûr. Nous n'avons pas les éléments de réponse. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je m'adresse à la cheffe de projet, puisque l'experte n'est pas là. La deuxième ligne d'hormonothérapie est très souvent *shuntée*, parce que c'est très mal toléré. Souvent, on dit que c'est mal toléré, mais elle existe et j'ai l'impression qu'elle est un peu éludée, là.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, elle est bien prise en compte. Dans l'étude, il y avait deux profils de patientes, celles qui avaient progressé dans les 24 mois ou plus de 24 mois après un traitement par hormonothérapie au stade adjuvant, et celles qui avaient progressé dans les six mois ou plus de six mois après une hormonothérapie au stade métastatique. La plupart des patientes qui ont été incluses dans l'étude avaient reçu deux lignes d'hormonothérapie. Elles avaient bien reçu une deuxième ligne au stade métastatique.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Quand on parle de la deuxième ligne, on parle bien de la deuxième que l'experte a décrit dans son rapport ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, la deuxième au stade métastatique.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans l'accès précoce, cela sera précisé aussi ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le libellé précise bien que ce sont des patientes qui ont reçu au moins une hormonothérapie au stade métastatique et qui ne sont pas éligibles. Cela permet d'avoir à la fois les patientes qui ont une hormonorésistance dite primaire et donc qui progressent après une première ligne au stade métastatique, et les patientes qui ont une hormonorésistance dite secondaire qui vont plutôt progresser après deux lignes d'hormonothérapie au stade métastatique. Ce sont des patientes qui doivent être naïves de chimiothérapie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine.

M^{me} Le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je regrette aussi, comme Anne-Pierre, qu'on n'ait pas de données de qualité de vie hiérarchisées et utilisables, premier point. Deuxième point, tous les traitements anticancéreux provoquent des effets secondaires importants, quels qu'ils soient. Après quatre mois de médiane sans progression, il n'y a pas de survie globale. C'est la question qu'il faut se poser dans la validation des traitements anticancéreux. Les patientes qui n'ont pas d'évolution de leur tumeur vivent-elles bien, vivent-elles mal ? Tout cela, on ne l'a pas. C'est très difficile à voir. En même temps, je vois le côté patient que l'on a à la Ligue et les remontées que l'on a. Souvent, ces femmes qui ont des cancers métastatiques veulent vivre. Même parfois, c'est aussi cela, on leur promet des choses qui ne sont pas la réalité, puisqu'il n'y a pas de survie globale prouvée. Je suis très ennuyée avec ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est tout à fait compréhensible. Charlotte.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est un peu dans la même lignée de ce que vient de dire Catherine. J'avais une question sur l'effet observé, puisque cela fait écho aux réflexions que l'on a dans le cadre du pari de l'accès précoce. On prend un pari, surtout en pré-AMM, quand on arrive à préjuger de la présomption d'innovation. Or, l'effet que l'on observe, si je comprends bien, c'est une progression radiologique qui serait retardée en médiane de cinq mois. Sait-on si cette progression radiologique est corrélée à une efficacité clinique ? En gros, est-ce un critère de substitution dans cette pathologie à ce stade pour ce type de cancer ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a déjà un peu la réponse, puisqu'on voit que les courbes de survie sont beaucoup plus proches que celles de PFS. C'est une forme de réponse.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Donc non. Merci.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il peut être corrélé, même s'il est moindre. Le problème principal, c'est la taille de l'effet en survie. Est-on en train de parier sur le fait que l'effet en survie va devenir important ou du moins intéressant ? Je ne sais pas si l'on peut revoir la courbe de survie actuelle, puisque c'est une analyse intermédiaire et qu'il y a pas mal

de censures, mais au vu de cette courbe, il me semble qu'on a déjà des éléments de réponse pour parier ou pas sur le fait que cela va devenir un bénéfice important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Mon point était très en rapport avec ce que vient de dire Sylvie. Je ne suis pas du tout un spécialiste de cette maladie, mais si l'on considère que la médiane de survie est autour de quarante mois et étant donné le suivi actuel et de l'allure des courbes de survie, quelle est la possibilité ou la probabilité qu'on aboutisse à quelque chose de cliniquement significatif en termes de survie ? Cette probabilité me semble assez faible, mais je doute un peu qu'on arrive à créer, à l'arrivée, une différence de survie qui ait une valeur pour les patientes.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela peut devenir significatif, mais c'est surtout la pertinence clinique. Comme ils ont beaucoup de malades, peut-être que cela peut devenir significatif, mais est-ce cliniquement pertinent un gain de survie de cet ordre ? On a l'impression que cela ne va pas être énorme comme différence d'espérance de vie. C'est surtout ce que je voulais dire, d'autant que la qualité de vie, on n'a pas de mesure. Vous avez dit tout à l'heure que les événements indésirables étaient gérables, et on a bien entendu que pour la patiente, ce n'est pas la même chose. Ce que j'ai entendu de la part des médecins, c'est qu'une diarrhée de grade 2, c'est ingérable pour un patient, il ne peut pas sortir. Travailler toujours sur les grades 3, ce n'est pas corrélé à la qualité de vie.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est vrai qu'il faut parfois ne pas considérer que les effets de grades 3 et 4, il y a des grades 2 qui s'éternisent dans le temps, qui sont mal capturés parfois par des analyses de qualité de vie, mais qui altèrent la qualité de vie des patients pour autant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Souad.

M^{me} FAIDI, ANSM.- C'était juste pour compléter par rapport au profil de sécurité de ce produit. Je n'ai pas été particulièrement alertée par mes collègues de l'expertise interne. Néanmoins, ce qu'on a partagé avec moi, c'est que c'est un produit qui est sous surveillance. Il y a une enquête en cours par le CRPV de Paris-Mondor. En termes de contournement des effets indésirables, il y a des documents de suivi de minimisation du risque, notamment un guide destiné aux professionnels de santé et également aux patients pour les alerter sur les effets indésirables et les actions à mener, et notamment les alerter de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue de ces effets indésirables.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas eu d'alerte particulière ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien, merci. Patrick ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour la qualité de vie, 53 cas de pneumopathie interstitielle, ça doit vraiment altérer la qualité de vie, sans compter que près de 10 % des

arrêts de traitement sont en rapport avec cette atteinte pulmonaire, et 2 décès. Vraiment, dire que l'atteinte pulmonaire est gérable me paraît un peu surestimé, pour le moins.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je suis bien d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, entendu. Je propose qu'on passe au vote AP Pré-AMM. Le Bureau a pas mal discuté de la quantité d'effets, de la nature de l'effet en plus. Malgré tout, il était plutôt favorable à cet AP, mais je comprends tout à fait les arguments de la discussion que je partage, d'ailleurs. Vous savez que cet élément de qualité de vie m'est cher, et c'est vrai qu'on n'a pas suffisamment de données dans ce registre. Je considérerais qu'étant donné la gravité, cet élément d'amélioration était entendable dans le cadre particulier de l'accès précoce, mais j'entends bien tout ce que vous dites.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- La qualité de vie, ce n'est pas un des critères, c'est le problème.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Un des sous-critères de la présomption d'innovation, c'est un changement substantiel dans la prise en charge. Il faut intégrer tout ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Patrick voulait dire que ça ne ressort pas de l'essai.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, bien sûr.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'a pas reparlé des ultra faibles. On n'en parle pas ? Je n'ai pas compris pourquoi ils l'ont mis dans l'indication, puisque de toute façon, les ultra faibles font partie des faibles ? Ou je n'ai pas compris.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non. Dans deux ou trois sous-catégories, vous avez d'une part les cancers HER2 faibles avec un marquage membranaire qui peut être incomplet, mais est considéré comme faible dans plus de 10 % des cellules tumorales. Ou vous avez soit un marquage de plus de 10 % des cellules tumorales, soit un marquage incomplet dans plus de 10 % des cellules tumorales, et vous avez, de l'autre côté, les cancers HER2 ultra faibles, cette fois, avec un marquage membranaire incomplet dans moins de 10 % des cellules tumorales. Ils vont exprimer le HER2, mais de manière incomplète ou sur une faible proportion de cellules tumorales. Par conséquent, ils ne peuvent pas être considérés comme positifs. Auparavant, on les considérait comme HER2 négatifs, et désormais, on vient préciser s'ils expriment faiblement ou très faiblement HER2 pour les distinguer des cellules tumorales HER2 zéro qui n'expriment pas du tout ce récepteur.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'interaction dont vous nous avez parlé, ce sont les faibles versus les ultra faibles ou les zéros ? L'interaction significative, c'est plutôt en faveur de dire que chez les ultra faibles ça ne marche pas, ou ça marche moins bien, c'est ça ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ne faut-il pas, en plus, saucissonner l'indication ou on n'en parle pas ? Sur les ultra faibles, on a encore moins de... D'abord, c'était des analyses qui étaient purement exploratoires, et ce test d'interaction est en plus en défaveur. C'est une interaction quantitative, mais qui est en défaveur des ultra faibles, non ? Ou est-ce dans l'autre sens ? Tu peux nous rappeler, parce que tu as mis la valeur du test, mais je ne me souviens plus dans quel sens c'est.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, en effet, c'est bien en faveur des faibles qui représentaient 80 % des patientes de l'étude et pour lesquelles le HR était en faveur d'une démonstration de l'effet, là où pour les ultra faibles, comme vous le voyez, on a une démonstration qui peut laisser penser qu'il n'y aurait pas d'effet dans cette sous-population.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comme l'interaction est significative, on peut s'autoriser à regarder l'effet sur les ultra faibles. Et là, de ce fait, on n'a pas de trop d'atermoiements sur le fait que ça marche beaucoup moins. Sur le vote, fait-on quelque chose par rapport à l'indication ou pas du tout ? Parce que vous n'en avez pas parlé.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Sylvie, pour préciser tout de même l'interaction, j'ai repris dans le CSR, ce n'est pas uniquement entre faible et ultra faible. Il y a aussi deux niveaux au sein des faibles, cela nous a été rappelé sur la deuxième diapo. Mais, si on regarde l'effet, il est vraiment tiré par le sous-groupe des moins faibles, si on peut dire, si on veut aller encore plus loin. C'est vrai que ça devient après délicat de trancher entre les moyennement faibles et les ultra faibles par rapport aux moins faibles.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce que je veux dire, c'est que, comme cette analyse est exploratoire, c'est un sous-groupe qui a été rajouté en cours de route, et qu'en plus, même si ce n'est pas stricto sensu, les ultra faibles versus les faibles, mais les faibles versus les ultra faibles ou les autres, de toute façon, la démonstration sur les ultra faibles n'a pas la même valeur que sur les faibles, non ? Tu es d'accord avec moi ?

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Pas forcément. Ce que je veux dire, c'est qu'il y a de l'hétérogénéité, y compris chez les faibles, pour le dire plus clairement. Les faibles sont séparés. Il y a les IHC 2+, IHC 1+ et IHC entre 0 et 1+. Cette catégorisation en trois a été faite, et ce qui ressort de l'analyse de sous-groupe qui est purement exploratoire et là-dessus, on est d'accord, c'est pour ça que c'est toujours délicat aussi de conclure là-dessus, mais c'est vraiment même au sein des faibles qu'on a de l'hétérogénéité. C'est pour ça qu'exclure les ultra faibles sur ce critère me pose un peu problème. Sachant qu'on a exactement la même taille d'effet entre les ultra faibles et les IHC 1+. Quoi qu'il en soit, là on parle de la PFS, cela ne change pas la discussion qu'on avait sur (*inaudible 1.55.00*).

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ce sont de deux niveaux de discussion différents. Je suis d'avis de les laisser grouper.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On peut voir déjà si le vote est favorable ou pas dans la population globale. Après éventuellement discuter si on veut exclure ceux pour lesquels l'effet est moindre, ou non prouvé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va voter dans le cadre global de la demande, en incluant les faibles et les ultra faibles, et on vote les quatre critères séparément.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant le premier critère : nous avons 21 pour. Concernant le traitement approprié : 19 pour, 2 voix contre. Le traitement différé : 21 voix contre. Et présumé innovant, 21 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. C'est un refus de l'accès précoce. Merci.