



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. BOSULIF – Observations écrites

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné et M. Daubert doivent sortir de la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons une remarque sur l'avis BOSULIF que la Commission a adopté le 12 juin 2019 dans l'indication LMC en phase chronique. Dans ce dossier, dans cette extension d'indication en première ligne de la LMC dans la phase chronique, vous avez attribué un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

La firme a fait quelques commentaires de forme. Il y en a un qui touche le taux d'événements indésirables graves, mentionné dans l'avis, de 24 % versus 12 %. Le chiffre concerne une augmentation de dose du BOSULIF dans l'étude. Nous proposons de le modifier, donc de le ramener à 20 % versus 17 %, qui concerne la majorité des patients dans l'étude. Par contre, comme nous avons mentionné ce point d'événements indésirables graves dans la rubrique ASMR, nous proposons de le supprimer dans la rubrique ASMR et de le remplacer par les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, de 36 versus 41,9 %, ce qui serait un peu parlant par rapport aux événements graves faibles constatés dans l'étude.

C'est uniquement cette modification dans la rubrique ASMR : supprimer les événements indésirables graves et garder uniquement les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la seule remarque. Mais c'est important de le dire.

Y a-t-il des remarques ?

(Réponse négative)

Qui adopte ?

(Il est procédé au vote)

Adopté à l'unanimité.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

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. VOTRIENT – Réévaluation du SMR et de l'ASMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - M. Daubert doit quitter la salle.

M. le P^r CLANET. - Nous avons encore le quorum au-delà d'une disparition.

██████████, pour la HAS.- Avant de laisser ██████████ présenter le contenu du dossier VOTRIENT que nous revoyons dans le cadre d'une réévaluation à la demande de la Commission dans l'indication du sarcome des tissus mous au stade avancé, cette réévaluation avait été demandée par la Commission lors de la réévaluation de YONDELIS, qui a aussi une indication dans le sarcome des tissus mous avancés. Avant de laisser ██████████ présenter le contenu du dossier VOTRIENT, je rappelle le contexte.

C'est l'indication sarcome des tissus mous avancé. C'est une maladie rare, hétérogène avec plus de 80 sous-types. Je rappelle les conclusions de la commission sur les trois médicaments ayant une AMM dans cette maladie avec des AMM qui ne sont pas strictement superposables et qui dépendent des sous-types histologiques.

Sur la stratégie thérapeutique, assez schématiquement, en première ligne, le traitement repose sur une ou des chimiothérapies, en particulier à base d'anthracycline, éventuellement associée à l'ifosfamide.

Dans ce contexte, nous avons vu un anticorps monoclonal, LARTRUVO, olaratumab. Je profite de cette occasion pour faire un point d'actualité sur ce médicament. La Commission l'avait vu en mai 2018, dans une indication en association à la doxorubicine dans le sarcome des tissus mous non éligibles un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non précédemment traités par doxorubicine. Nous nous situons en première ligne de traitement en stade avancé. La Commission avait conclu pour ce médicament, qui avait une AMM conditionnelle sur une étude de phase II, à un SMR insuffisant dans l'attente des résultats d'une étude de phase III en cours et en prenant principalement comme argument le fait que les données étaient issues d'une seule étude de preuve de concept, qu'il y a des alternatives médicamenteuses à cette ligne de traitement, notamment la doxorubicine seule ou en association, et qu'il n'y a donc pas de place pour le médicament dans la stratégie thérapeutique.

Beaucoup d'APM sont sortis sur le médicament, quand les résultats intermédiaires de l'étude de phase II, qui était l'engagement du laboratoire pour l'AMM conditionnelle de ce produit, sont sortis, l'EMA a recommandé de stopper les initiations de traitement. C'était en janvier 2019. Quand les résultats définitifs de la phase III sont arrivés, en avril 2019, l'EMA a publié un communiqué pour recommander le retrait de l'AMM. Il y a eu différentes APM notamment un intitulé « un essai de phase III négatif dans le sarcome illustre le revers des procédures d'homologation accélérées ». Nous voulons profiter de cette occasion pour vous en parler, car nous ne serons pas amenés à nous reprononcer sur le médicament.

Si nous revenons au sarcome des tissus mous, mais au stade avancé et chez les patients prétraités, au niveau de la stratégie thérapeutique, diverses chimiothérapies sont utilisées, dont la dacarbazine et la gemcitabine. En médicaments disposant d'une AMM, le premier à avoir été vu par la Commission, c'est le YONDELIS, avec la trabectédine qui avait eu une AMM conditionnelle en 2017. À l'époque, les données disponibles étaient issues d'une étude de phase II en ouvert comparant deux schémas d'administration avec comme critère de jugement principal le délai jusqu'à progression. Dans cette étude, il y a eu 3,7 mois avec la posologie validée par l'AMM de délai médian jusqu'à progression. Sur ces données, la Commission avait rendu un SMR important et une ASMR de niveau V. À la demande du laboratoire, il y a eu plusieurs réévaluations. La deuxième réévaluation a été faite avec de nouvelles données, c'est l'étude SAR 3007 de phase III en ouvert, comparant YONDELIS à la dacarbazine, sur la survie globale comme critère principal. Malheureusement, l'étude était négative, il n'y a pas eu de différence démontrée sur la survie globale.

Il y a eu d'autres réévaluations qui ont conduit à un SMR faible au lieu d'important comme initialement et une ASMR V par rapport aux soins de support. C'était dans le cadre de la réévaluation faite en mai 2018. C'était sur la base d'une nouvelle étude de phase III, en ouvert, petite étude comparant YONDELIS aux soins de support sur la survie sans progression chez des patients traités en médiane par une ligne de traitement antérieure.

Dans l'étude, il y a eu un gain en PFS de 1,6 mois avec des médianes de trois mois dans le groupe YONDELIS versus 1,5 mois dans le groupe soins de support. Il n'y a pas de gain en survie globale démontrée.

Tenant compte de l'ensemble des données, la Commission a dégradé le SMR d'important à faible avec une ASMR V par rapport aux soins de support.

Dans ce cadre, la Commission a souhaité réévaluer VOTRIENT par équité de traitement. VOTRIENT vu en 2013 par la Commission a un SMR important, un ISP qualifié de faible à l'époque et une ASMR IV par rapport à la stratégie thérapeutique. C'était basé sur une étude de phase III qui va être détaillée par la suite.

Le troisième médicament avec indication dans le sarcome des tissus mous mais uniquement liposarcome (en rouge) a eu un SMR important et un ISP, une ASMR III par rapport à la dacarbazine en monothérapie, sur la base d'une étude de phase III en ouvert versus dacarbazine. Il y avait un gain en survie globale dans le sous-groupe liposarcome (là où l'AMM a été donnée) avec un gain de plus de sept mois.

Pour la réévaluation de VOTRIENT, les médicaments qui disposent d'une AMM sont YONDELIS, qui a l'AMM à la fois dans le liposarcome comme HALAVEN et dans le léiomyosarcome comme VOTRIENT, sachant que VOTRIENT a aussi l'AMM dans d'autres sous-types histologiques.

■ va présenter le contenu du dossier.

██████████, pour la HAS.- Nous voyons aujourd'hui le dossier de réévaluation VOTRIENT (pazopanib) dans son indication « traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcomes des tissus mous avancés, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant. »

Pour rappel, en 2013, les données cliniques provenaient d'une étude de phase III (PALETTE) randomisée, en double aveugle, qui a comparé VOTRIENT au placebo, chez 369 patients atteints d'un sarcome métastatique des tissus mous hors liposarcome et GIST.

98 % des patients avaient préalablement reçu une anthracycline (doxorubicine), 70 % de l'ifosfamide et 56% des sujets avaient reçu au moins deux lignes de traitement antérieures pour le stade avancé.

À l'inclusion, le sous-type histologique le plus représenté était le léiomyosarcome : environ 44 % dans le groupe VOTRIENT et 40 % dans le groupe placebo.

Concernant les résultats, dans la population globale en ITT, la médiane de survie sans progression (qui était le critère principal) a été plus longue avec VOTRIENT qu'avec le placebo avec un gain absolu de trois mois (4,6 mois versus 1,6 mois).

Les données de qualité de vie issues de cette étude de phase III ne mettaient pas en évidence de différence entre les deux groupes.

Concernant la tolérance, cette étude de phase III montrait : des arrêts de traitement pour événements indésirables dans 20 % des cas dans le groupe VOTRIENT versus 5 % dans le groupe placebo. Ces événements étaient principalement des augmentations des enzymes hépatiques, dyspnée, dysfonctionnement ventriculaire gauche, hypertension artérielle et vomissements. L'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été plus élevée dans le groupe VOTRIENT (59 %) que dans le groupe placebo (25 %).

Concernant la réévaluation, aucune nouvelle étude comparative n'est disponible à ce jour.

Le laboratoire a fourni trois publications, dont deux portaient déjà sur l'essai de phase III PALETTE, déjà évalué en 2013. La troisième publication portait sur une étude observationnelle rétrospective (étude SPIRE) réalisée chez des patients ayant reçu VOTRIENT dans le cadre d'un programme d'accès précoce nominatif compassionnel dans six pays (la France n'en faisant pas partie). Les données de cette étude n'ont pas été retenues du fait du caractère rétrospectif, de l'usage dans un cadre compassionnel rendant difficile la transposabilité des données et enfin du nombre important de données manquantes. En effet, seules les données de 211 patients ont été collectées parmi les 531 patients ayant reçu au moins une dose de VOTRIENT.

Le laboratoire a également fourni des analyses en sous-groupes de l'étude de phase III au format abstracts qui n'ont pas été retenus dans cette réévaluation.

Depuis la dernière évaluation, le RCP a été mis à jour avec notamment des précisions apportées sur les effets hépatiques pour mentionner que les patients âgés de plus de 60 ans étaient à risque d'une augmentation légère à sévère des enzymes hépatiques avec un point remis sur l'importance de la surveillance, quel que soit l'âge. Il y a eu également l'ajout d'un paragraphe sur l'atteinte pulmonaire et les pneumopathies interstitielles avec des cas parfois d'évolution fatale. Enfin, les torsades de pointes ont été ajoutées dans les effets indésirables graves rapportés chez moins de 1 % des patients traités par VOTRIENT.

Concernant le plan de gestion de risque, aucun changement dans les risques identifiés importants depuis la dernière évaluation. Ces risques portent notamment sur les toxicités hépatiques, cardiovasculaires et digestives.

Pour terminer, les revendications du laboratoire sont les suivantes : le maintien des conclusions antérieures avec un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR mineure de niveau IV en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle. Le laboratoire n'a pas de revendication sur l'ISP. Pour rappel, VOTRIENT avait reçu un ISP faible en 2013.

Merci.

M. le P^r CLANET.- Merci beaucoup.

M. le P^r DUFOUR.- Ce tableau est précieux, car il positionne chacun des produits. Sur les données de VOTRIENT, il n'y a pas de gain de survie globale, donc je pense qu'il y a lieu de dégrader l'évaluation faite précédemment d'une part parce qu'il n'y a pas de gain en survie globale et on a quand même une toxicité importante.

Par rapport à YONDELIS, c'est compliqué. Il n'y a pas de comparaison directe, on a que des comparaisons indirectes. C'est toujours limité. Il y a un gain de PFS de 1,6 mois avec YONDELIS et le double avec VOTRIENT, avec des toxicités quand même assez analogues. Il y a une toxicité assez importante de YONDELIS. Moi, comme cela, a priori, c'était descendre le SMR à modéré et l'ASMR à V.

M. le D^r KOUZAN.- Quand nous avons un médicament qui a un ASMR V par rapport aux soins de support, cela veut dire quoi intrinsèquement, que nous exposons à un risque médicamenteux sans aucun gain ?

M. le P^r DUFOUR.- Non, le gain en survie sans progression est contrebalancé par la toxicité.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas loin du SMR insuffisant.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut être cohérent sur les trois. Pour YONDELIS, nous avons mis SMR faible et ASMR V. Nous sommes dans la même situation. Il y a eu une discussion sur le SMR insuffisant. On ne l'a pas fait. De là à mettre SMR insuffisant pour VOTRIENT alors que l'on ne l'a pas fait pour YONDELIS ne paraît pas très logique. On ne peut pas garder le SMR important par

rapport à HALAVEN. Il y a un gain en survie globale significatif, de sept mois. C'est pourquoi j'avais quelque chose de plutôt intermédiaire.

M. le D^r KOUZAN.- Sur la partie bleue, VOTRIENT a été essayé pour des gens pour lesquels YONDELIS n'a pas été essayé. Est-ce que cela pose, sur le plan technico-réglementaire, un problème d'alignement de comparateurs ?

M. le P^r DUFOUR.- Dans les sous-types, il y avait plusieurs exclusions. Il y avait les liposarcomes, mais il y en avait d'autres. Nous étions sur des L-sarcomes et quelques rares autres sous-types. Je pense qu'il faut le dégrader. On ne peut pas le laisser comme tel.

M. le P^r CLANET.- Par rapport à YONDELIS, il touche quelques sous-types histologiques. Il est le seul.

M. le D^r BLONDON.- Il y a un signal assez délétère concernant la prise en charge des synoviosarcomes. C'est des petits nombres, donc c'est difficile de tirer des conclusions dans les sous-groupes. Mais la survie médiane dans le groupe placebo est de 22 mois contre un peu moins de 9 mois dans le groupe traité. Il faut peut-être mettre une petite alerte sur ce point.

[REDACTED], pour la HAS.- À l'époque, dans l'avis initial de VOTRIENT, il était souligné que dans le sous-groupe synoviosarcome, il y avait 38 patients avec un intervalle de confiance large pour le hazard ratio et que l'effet ne peut être considéré que comme établi dans le sous-groupe. Réglementairement, l'AMM de VOTRIENT couvre le léiomyosarcome et d'autres sous-types. Dans les autres sous-types, le plus fréquent est le synoviosarcome, la Commission avait considéré que l'effet n'était pas établi dans ce sous-groupe. Après, il y a un autre paquet avec « autres sous-types ».

M. Le D^r BINARD.- Ne faut-il mieux pas réduire juste au léiomyosarcome pour restreindre le champ ? Si c'est peut-être délétère, la seule chose qui reste, c'est le léiomyosarcome.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est un sous-groupe exploratoire de l'étude.

M. Le D^r BINARD.- C'est le seul qui porte les résultats.

[REDACTED], pour la HAS.- Je parle du synoviosarcome.

M. Le D^r BINARD.- C'est pourquoi je propose de restreindre au groupe qui porte l'étude, le léiomyosarcome.

M. le P^r CLANET.- Nous pouvons conclure sur l'ensemble de l'étude mais en précisant que l'on a mis une réserve sur les synoviosarcomes.

M. Le D^r BINARD.- On l'avait fait la dernière fois.

M. le D^r VANIER.- Concernant la dacarbazine, puisque je vois que son AMM est 2014, si le gain qu'elle avait prouvé était un gain en PFS ou en survie globale ? Je trouve qu'en termes de place

dans la stratégie, cela permettrait de mieux situer où est VOTRIENT, vu qu'il montre quelque chose sur la PFS mais rien sur la survie globale. Si dacarbazine montre quelque chose sur la survie globale, cela me permettrait plus facilement de le placer.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour dacarbazine, il y a différentes petites études dans la littérature. Celle la plus fréquemment rapportée est une étude de phase II comparant l'association dacarbazine à gemcitabine versus dacarbazine seule. C'était une étude de phase II chez une centaine de patients. Le critère de jugement était la survie sans progression et non pas la survie globale. C'est un niveau de preuve faible également.

M. le P^r CLANET.- Nous allons voter. Patrick proposait un SMR modéré, un ASMR V, pas d'ISP par rapport à ce qui avait été voté en 2013 où nous étions dans le cadre d'un SMR important avec une ASMR IV.

Qui est pour la revendication du laboratoire, qui est le SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 11 voix

SMR faible : 3 voix

Nous passons à l'ASMR. Celui revendiqué est un ASMR IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Il y avait un ISP. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons d'adopter sur table. Cela vous va ?

(Réponse positive)

M. le P^r CLANET.- Nous adoptons à l'unanimité.