HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mai 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.

Seul l'avis ratoire

1. XOFIGO – Modification des conditions d'inscription

M^me^ GATTULLI pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

[redacted], **pour la HAS**.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui, une réévaluation du produit radiopharmaceutique XOFIGO, dichlorure de radium 223, qui a déjà été examiné par deux fois par la Commission.

Je vais vous rappeler quelques éléments de contexte avant de céder la parole à Patrick Dufour qui a expertisé le dossier.

Le dichlorure de radium a obtenu une AMM en novembre 2013 (AMM centralisée) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Les données du dossier reposaient sur les résultats d'une étude de phase III, l'étude ALSYMPCA, évaluant l'efficacité et la tolérance de XOFIGO versus placebo dans la population précédemment citée. Les résultats principaux étaient un gain en survie globale avec une médiane de survie globale de 14 mois dans le groupe XOFIGO et de 11,2 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 2,8 mois. Il avait été par ailleurs remarqué que cette valeur était vraisemblablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude.

Par ailleurs, le délai médian de survenue du premier événement osseux était plus long chez les patients traités par XOFIGO que chez ceux du groupe placebo, 13,5 mois versus 8,4 mois.

Sur la base de ces résultats, en avril 2014, la Commission avait considéré que le SMR de XOFIGO était important et qu'il apportait une ASMR IV par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Par la suite, vous aviez réévalué le traitement en juin 2016 sur des données de suivi de l'étude pivot ALSYMPCA, et vous aviez maintenu l'évaluation initiale.

Pour vous indiquer aussi, M. Dufour en parlera, que postérieurement à la réalisation de l'étude ALSYMPCA, de nouveaux traitements d'hormonothérapie ont été introduits dans la stratégie de prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Il s'agit de l'enzalutamide (XTANDI) et l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA).

Pour en venir à l'objet de la réévaluation de ce jour, suite à l'observation d'un risque accru de fracture, en particulier des fractures non pathologiques notamment ostéoporotiques, et également d'un surrisque de décès chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques dans une étude réalisée par le laboratoire en association avec l'acétate d'abiratérone (étude ERA-223), le CHMP et le PRAC ont choisi de réévaluer le rapport bénéfice/risque de XOFIGO en

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

2018. Ils se sont interrogés sur le rapport bénéfice/risque de XOFIGO notamment chez les patients avec faible activité ostéoblastique métastatique avec ce risque accru de fracture et la possible absence de bénéfice en termes de survie globale dans ce sous-groupe. Ils se sont interrogés sur le risque accru de fracture chez des patients ayant des antécédents d'ostéoporose et la nécessité d'évaluer l'état osseux du patient avant d'initier un traitement par XOFIGO.

Vous avez reçu dans le DP le détail de la discussion qui a eu lieu au PRAC et au CHMP. Les discussions ont été très partagées, mais au final, il a été voté de conserver l'AMM de XOFIGO mais en restreignant l'indication en monothérapie, c'est-à-dire en contre-indiquant avec l'acétate de abiratérone (suite à l'étude au cours de laquelle il avait été observé ce surrisque de décès et de fracture) et de restreinte son indication à une utilisation après au moins deux lignes de traitement systémique, sans préciser la nature de ces lignes. Par ailleurs, le CHMP a demandé au laboratoire de réaliser une étude pour documenter l'efficacité et la sécurité dans la nouvelle indication ainsi libellée.

Pour cette réévaluation, le laboratoire sollicite le maintien du SMR important et de l'ASMR IV versus placebo dans la nouvelle indication telle que libellée.

Il y a une contribution d'association de patients qui vous a été transmise.

M. Le P[r] DUFOUR.- Le dossier est un peu difficile. Nous avions étudié le produit à une époque où il n'y avait pas les nouveaux anti-androgènes, en particulier l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide. On doit le revoir rétrospectivement. Quand on avait évalué en 2014 et réévalué 2016, c'était une étude qui comparait XOFIGO versus placebo associé à des soins de support dans les deux cas de figure. Les malades avaient été prétraités. Ils avaient eu dans plus de 50 % des cas de la chimiothérapie (docétaxel) et dans un nombre important de cas, un anti-androgène. Je suppose que ça devait être du CASODEX, mais en aucun cas, il n'avait eu de l'abiratérone ou de l'enzalutamide, puisque les produits n'étaient pas autorisés à l'époque. On avait eu un gain en survie globale (peut-être surévalué). On avait attribué un SMR important et une ASMR IV. Le produit a été assez peu utilisé, car il n'est pas dans la liste en sus, ce qui pose quelques problèmes.

Depuis, une étude a été publiée, qui a alertée, l'étude ERA, comparant XOFIGO associé à l'abiratérone versus abiratérone. C'est une randomisation 1:1. Il y avait un nombre de patients non négligeable. L'étude a été arrêtée parce qu'il y avait un excès de décès et de fractures (plus des excès de fractures que de décès) dans un des bras de randomisation, celui associant XOFIGO à abiratérone, puisqu'il y avait 29 % versus 11 % de fractures non pathologiques. De plus, nous ne retrouvions pas ce qui avait été donné dans l'étude initiale, c'est-à-dire de gain en survie globale. Ce n'était pas significatif, et la tendance était plus en faveur du groupe placebo que du groupe expérimental. On ne retrouvait pas non plus de gain non plus sur la survenue du premier événement osseux symptomatique. Le nombre de décès associés au traitement était similaire dans les deux bras : deux d'un côté et un de l'autre (problème cardiaque).

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

En conclusion de l'étude publiée dans le *Lancet Oncology*, les auteurs ne recommandaient pas l'association de XOFIGO-abiratérone. Cela a été repris par la FDA et l'EMA qui ont confirmé que cette association était contre-indiquée. Par compte, comme cela a été dit, l'EMA a confirmé le bénéfice/risque en faveur de XOFIGO en restreignant son utilisation à une association avec les analogues de la LH-RH ou bien en monothérapie chez des patients qui ont des métastases osseuses mais en aucun cas des métastases viscérales. C'est une population restreinte. C'est celle de l'étude initiale de XOFIGO.

L'EMA a demandé une étude de phase IV qui est en cours. Nous n'avons pas d'élément. Je crois qu'elle n'est pas démarrée, que nous sommes au design de l'étude. Elle va comparer XOFIGO versus hormonothérapie deuxième génération, abiratérone ou enzalutamide. Dans cette étude, il y aura, pour tous les patients, un traitement anti-ostéoplastique qui sera donné. Ce n'est pas le cas de l'étude ERA. Le critère principal sera la survie globale avec comme critères secondaires, le délai avant le premier événement osseux, le délai à la progression, l'incidence des fractures et toxicité/qualité de vie. Cela n'a pas débuté. Mais c'est proposé. Nous avons vu le design de l'étude, mais je crois qu'il n'est pas approuvé. Actuellement, il est juste en projet.

Parallèlement, il y a une étude dont le promoteur est l'ORTC, assez voisine de l'étude ERA, mais qui au lieu de abiratérone, utilisera enzalutamide, c'est-à-dire enzalutamide + XOFIGO versus enzalutamide + placebo. Pour l'instant, les inclusions ne sont pas terminées. C'est prévu jusqu'à 2020. Une première étude a été faite après les 181 premières inclusions dans lesquels il n'y a pas de signaux particuliers, mais nous sommes au tout début de l'étude. On ne peut pas conclure de façon formelle.

Il y a un questionnaire de l'association des patients, soulignant l'intérêt de XOFIGO et son bénéfice clinique en termes de contrôle des douleurs qui est assez important, mais sur un effectif relativement faible et sans données précises sur les caractéristiques des patients. C'est un effet un peu subjectif mais important.

Actuellement, dans cette situation, c'est-à-dire de patients qui ont été prétraités, comme le prévoit l'AMM après deux lignes de traitement, nous n'avons pas de traitement efficace. Nous n'avons pas d'alternative à cette situation. Le XOFIGO reste un médicament nécessaire dans l'arsenal thérapeutique.

Sa place exacte dans la stratégie par rapport aux nouvelles hormonothérapies n'est pas définie. Nous n'avons pas d'études dans ce cadre-là. Elles sont en cours. Nous verrons. Mais aujourd'hui, nous n'avons pas.

Dans ces conditions, je propose d'en rester aux données initiales de l'étude pivot vues en 2014 et en 2016, uniquement en monothérapie ou en associant un agoniste de la LH-RH, avec des métastases purement osseuses et pas de métastases viscérales, de garder cette évaluation, sachant que nous avons une donnée manquante, les patients qui auraient eu auparavant de l'abiratérone ou dans l'enzalutamide dans le cadre de la séquence thérapeutique. Nous n'avons pas cette donnée aujourd'hui. Par contre, de mettre un SMR insuffisant pour toutes les autres associations.

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

C'est un dossier difficile. On doit reprendre une étude antérieure alors qu'il y a eu des progrès thérapeutiques entre-temps. Mais il faut se situer dans XOFIGO qui est en dernière ligne chez les malades hyperalgiques. Dans ce cadre-là, il donne un résultat. Est-ce que le risque de fracture existe chez les patients traités préalablement par abiratérone ? Nous n'avons pas la réponse. Nous ne l'aurons pas dans l'immédiat.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. La situation a évolué. C'est un produit utilisable en dernier recours, avec précaution, en monothérapie, dans des conditions très particulières. Tu penses qu'il faut le garder parce que nous sommes en dernier recours chez les patients métastatiques.

M. Le P[r] DUFOUR.- Symptomatiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a l'association de patients.

M[me] SIMONIN.- Il y a eu une contribution d'association de patients, CERHOM. Je vais vous rapporter ce qui a été dit. Il y a eu un questionnaire envoyé, mais c'était juste une question sur la connaissance ou non du traitement.

Il y a 18 témoignages. Je passe sur les témoignages qui ne sont pas traités par le XOFIGO.

Il y a aussi une description des symptômes que traversent les patients avec des métastases, notamment les douleurs, la fatigue, l'incontinence et l'anxiété ; un impact social et relationnel avec une perte de capacité au travail, une perte de confiance ; un isolement apparemment ; et une nécessité d'une aide quotidienne au domicile.

Sur le patient qui a eu accès au XOFIGO (il y en a un), il a essayé d'aller à l'étranger, ce qui dénote aussi la difficulté d'être traité par le traitement en France. Il a envisagé de partir en Suisse avec toute la problématique des distances à parcourir. Finalement, il a été intégré dans un essai clinique. Il relève des douleurs atténuées par le traitement. Par contre, nous n'avons pas du tout de notion des traitements qu'il avait avant, du stade de la maladie et de la longueur du traitement pris.

Il y a quand même une insistance sur le fait de dire que la connaissance de l'existence de ce traitement et la non-disponibilité dans les établissements de santé…

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr. C'est un problème.

M. le P[r] CLANET.- Patrick, tu disais que dans la mesure où il est dans la liste en sus, il n'est pas beaucoup utilisé. A-t-on des données d'utilisation en France de ce produit ? Combien de patients bénéficient de ce médicament ?

[redacted], **pour la HAS**.- Je les ai fait figurer dans le DP page 19. Nous n'avons pas réussi avoir de données autres que celles du laboratoire. Selon lui, en 2017, il y avait eu 43 patients traités dans huit centres, et entre janvier et décembre 2018, 21 patients dans sept centres.

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

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Ces patients n'étaient pas au stade que vous évaluez puisque c'était dans le cadre de l'évaluation initiale, donc une AMM possible dès la première ligne. Là, vous êtes dans le cadre d'une restriction d'AMM en dernière ligne.

M. LE PRÉSIDENT.- La question de Michel concernait l'accessibilité du produit.

M. Le P^r^ DUFOUR.- La difficulté vient du fait que le produit n'est pas dans la liste en sus. Il est peu prescrit pour cette raison.

M. Le P^r^ GUILLOT.- En fin de compte, dans le dossier, la seule chose nouvelle, c'est le fait de ne pas associer XOFIGO à l'abiratérone. La situation n'a pas changé, sauf quelque chose de négatif. Il est très important de voter un SMR insuffisant dans le cadre des autres associations. Sinon, dans l'utilisation telle que faite jusqu'à présent avec les anciennes molécules, il n'y a pas grand-chose de nouveau. En revanche, il faut vraiment mettre le warning sur le fait qu'il ne faut pas l'associer à n'importe quoi.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair. C'est pourquoi il faudra voir en deux temps comment évaluer le produit.

Sans autre intervention, nous voyons que c'est un produit... Je ne reviens pas sur les conclusions de Patrick.

M. Le P^r^ DUFOUR.- Il faut insister sur la nécessité d'avoir une évaluation du statut osseux avant de démarrer. C'est pourquoi dans la phase IV, les patients ont un facteur antiostéoplastique. Sur les patients avec ce type de facteur, le risque de fracture était très faible. Il faudra mettre, si nous votons en faveur, cette précaution.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

Le laboratoire revendique le SMR important qu'ils avaient auparavant, qui est pour ?

M. Le P^r^ DUFOUR.- En restreignant.

M^me^ GRANDE, pour la HAS.- Je reviens sur les restrictions. Contrairement au libellé initial, vous évaluez ici une restriction aux seules situations de troisième ligne et plus et aux situations de recours alors que l'AMM initiale était à partir de la première ligne. Vous avez aussi une restriction à l'utilisation en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, avec une contre-indication du XOFIGO en association avec ZYTIGA. L'AMM initiale était plus large et ne précisait pas les traitements qui pouvaient être associés avec XOFIGO. Maintenant, c'est chose faite. C'est XOFIGO en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH.

[redacted], **pour la HAS**.- On donne cette précision pour évaluer l'opportunité de mettre des SMR insuffisants. L'AMM est déjà restreinte. Si on vote dans l'AMM, il ne pourra pas être utilisé en association à abiratérone ou enzalutamide.

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

M. Le P[r] DUFOUR.- Ce n'est pas écrit. Je pense qu'en attendant les résultats de l'étude ORTC, nous n'avons aucune certitude sur ce qui se passe avec l'enzalutamide. C'est de rester en monothérapie ou association avec un analogue de la LH-RH et de mettre insuffisant pour les autres associations, y compris enzalutamide donc on n'a pas les résultats de l'étude ORTC.

[redacted], **pour la HAS**.- L'indication ne le prévoit pas. Elle dit monothérapie ou association LH-RH. Normalement le produit n'est pas indiqué avec les autres associations.

M[me] GRANDE, pour la HAS.- Néanmoins, si nous n'avons pas un vote formel à faire dans l'AMM, nous pouvons rappeler que cela n'a pas d'AMM ni place en association avec XTANDI et ZYTIGA.

M. LE PRÉSIDENT.- Normalement, c'est implicite.

M[me] GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons l'écrire formellement, puisque l'étude est en cours.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans ces conditions, nous votons pour le SMR. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 17 voix

SMR modéré : 2 voix

Pour l'ASMR, il y avait un ASMR IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 12 voix

ASMR V : 7 voix

Nous supposons que c'est suffisant, puisque nous le préciserons dans le libellé de l'avis. On ne vote pas SMR insuffisant dans les autres situations.

M[me] GRANDE, pour la HAS.- Non, on précisera ce que l'on a dit, et on précisera dans la stratégie toutes les limites et problématiques de tolérances que ce médicament soulève.

M. Le P[r] DUFOUR.- Je ne sais pas s'il ne faut pas en remettre une couche. On a une étude qui est franchement négative avec l'acétate abiratérone. Il faudrait mettre SMR insuffisant avec abiratérone.

M[me] GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas dans l'indication. Vous devez vous prononcer dans l'AMM. Ça relève d'une indication hors AMM. Par contre, je vous propose qu'on rappelle qu'il y a une étude négative en association avec abiratérone, que cette association n'a désormais plus l'AMM et qu'elle n'a donc plus de place dans la stratégie thérapeutique.

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

M. Le P[r] DUFOUR.- Il faudra ajouter que nous n'avons pas les données sur l'enzalutamide.

M[me] GRANDE, pour la HAS.- Nous le mettrons dans vos recommandations et dans la prélasse dans la stratégie. Nous allons vous faire valider le projet d'avis et vous pourrez juger si vous estimez que c'est assez fort et assez explicite pour prendre en compte ce phénomène.

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