



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. LENVIMA – Extension d’indication

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

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examiné aujourd’hui, la demande d’inscription dans une extension d’indication de LENVIMA, lenvatinib, indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable qui n’ont pas reçu de traitement systémique antérieur. C’est un traitement pour les patients adultes.

Vous avez déjà vu LENVIMA dans une autre indication, les patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, caractérisé par l’absence de l’iode radioactif et progressif. C’était en décembre 2015 avec un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge au même titre que NEXAVAR.

Le lenvatinib a été évalué par la Commission sous le nom de KISQIN en 2018, en association à l’évérolimus, dans le traitement des patients adultes atteints d’un cancer du rein avancé en deuxième ligne. La commission a considéré que le SMR était insuffisant pour justifier d’une prise en charge par la solidarité nationale.

Pour ce traitement du carcinome hépatocellulaire, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV par rapport au sorafénib (NEXAVAR), dans un périmètre restreint par rapport à l’AMM, à savoir chez les patients dont la fonction hépatique est préservée (stade Child A).

Ce dossier repose sur une étude de non-infériorité versus sorafénib avec comme critère principal de jugement la survie globale.

Je vais laisser le Docteur Blondon présenter les résultats de l’étude.

On n’a pas reçu de contribution d’association de patients.

M. le D^r BLONDON. Avant de présenter l’étude, je refais une petite contextualisation concernant le carcinome hépatocellulaire. Je l’avais déjà fait quand on avait présenté un autre inhibiteur de tyrosine kinase, mais je vais le refaire en insistant sur un point important pour la discussion qu’on va avoir singulièrement pour le médicament.

Le carcinome hépatocellulaire est un cancer grave, cancer primitif du foie, fréquent dans le monde. Je crois que c’est la troisième cause de mortalité dans le monde avec une incidence importante dans les pays d’Asie du Sud-Est ou d’Afrique.

En termes d’épidémiologie et en termes de prise en charge thérapeutique, il a une particularité : il survient de façon très prédominante (dans 90 % des cas) sur un foie malade, sur une hépatopathie chronique sous-jacente, hépatopathie chronique dont l’étiologie varie de façon importante selon les zones géographiques.

Dans les pays d'Asie du Sud-Est et d'Afrique subsaharienne, la cause prédominante d'hépatopathie chronique et de carcinome hépatocellulaire est l'hépatite B et à moindre degré l'hépatite C notamment dans certains « îlots » comme l'Égypte. Dans les pays occidentaux ou à mode de vie de type occidental, la prévalence de l'hépatite B est plus faible. Les principales causes d'hépatopathie chronique et de cancer du foie sont d'une part l'hépatite C et d'autre part les causes non transmissibles que sont la consommation excessive d'alcool et, de façon galopante, si j'ose dire, ce que nous appelons la NASH, la stéatopathie dysmétabolique.

Il est très important de rappeler cela. L'évolution de l'hépatopathie sous-jacente et de la globalité de la maladie est probablement différente selon les étiologies. Les cancers ont probablement des évolutions différentes et des signatures moléculaires différentes selon les étiologies. Il peut y avoir des réponses au traitement (ce sont des résultats pas forcément complètement valides mais présomptifs), des réponses différentes aux différents traitements selon l'étiologie.

Ceci dit, le traitement du carcinome hépatocellulaire peut être soit curatif (chirurgical ou curatif) soit palliatif, c'est-à-dire pas à visée curative mais à visée de prolongation de la survie et idéalement de la qualité de vie. Cela fait appel soit aux techniques d'embolisation ou de chimioembolisation, soit quand ces traitements ne sont pas possibles, aux traitements médicamenteux, pas les chimiothérapies cytotoxiques qui ne sont efficaces, mais les inhibiteurs des tyrosines kinases ou du moins un inhibiteur des tyrosines kinases qui jusqu'à présent était le seul avoir fait la preuve de son bénéfice en première ligne (j'en avais déjà parlé il y a à peu près un mois), le sorafénib dans une étude en 2008 montrant une amélioration de la survie globale d'à peu près trois mois en médiane par rapport au placebo chez des patients en état général conservé avec une fonction hépatique non servée dans une situation palliative pour un cancer du foie.

Jusqu'à présent, aucun autre médicament n'avait démontré une équivalence ou une supériorité au sorafénib en première ligne, qui reste le traitement de référence. Certains avaient montré un bénéfice en deuxième ligne, CABOMETYX et régorafénib, donc en deuxième ligne après échec du sorafénib.

Là, nous avons le LENVIMA, lenvatinib, inhibiteur des tyrosines kinases multicibles, ciblant particulièrement le VEGF, qui s'est comparé au sorafénib dans une étude de non-infériorité.

Suite aux résultats de l'étude REFLECT publiée en 2018 dans le *Lancet*, il a eu une AMM. C'est une étude de non-infériorité de phase III, comparative multicentrique randomisée, menée en ouvert contre sorafénib. Dans cette étude, la dose de lenvatinib était adaptée au poids du patient alors que la dose de sorafénib était fixe. Le critère de jugement était la survie globale. Il y a eu des critères de jugement secondaires habituels : survie sans progression, temps à progression, taux de réponse objective selon mRECIST, qualité de vie et des paramètres pharmacocinétiques.

L'effectif a été calculé sur une hypothèse de survie globale de 10 mois avec sorafénib, la borne de non-infériorité (pour François) à 1,08. Le calcul du nombre de patients nécessaire pour

montrer cette non-infériorité était de 940 patients. 954 patients ont été randomisés en 1:1 entre sorafénib et lenvatinib dans 54 sites et 20 pays.

Les critères d'inclusion étaient classiques. C'était un carcinome hépatocellulaire. Il faut noter que dans les critères d'inclusion, dont nous pourrions discuter, il n'était pas exigé, contrairement à toutes les autres études, de preuve histologique de carcinome hépatocellulaire. Les documents fournis par la firme et l'étude publiée dans le *Lancet* ne disent pas le nombre de patients qui ont effectivement un diagnostic histologique de la maladie.

Il fallait une hépatopathie au stade A de CHILD. Cela veut dire pas du tout de l'altération de la fonction hépatique, un fonctionnement hépatique strictement normal malgré l'hépatopathie sous-jacente et un statut ECOG 0 ou 1. Par ailleurs, il fallait que ce soit une maladie pas trop avancée sans envahissement du tronc portal par la tumeur et sans envahissement de plus de 50 % du volume hépatique. Les patients étaient stratifiés selon la zone géographique (c'est important), la dissémination extra-hépatique et le statut ECOG.

Il faut noter que seuls 33 % des patients (un tiers) étaient issus de pays occidentaux ayant une épidémiologie de la maladie comme chez nous. Les deux tiers étaient issus de la zone essentiellement Asie-Pacifique. Cela a une influence sur les facteurs étiologiques dont j'avais parlé, puisque dans cette étude plus de la moitié de ces patients avait une hépatite B. Cela ne reflète pas l'épidémiologie française. Peu de patients avaient une hépatopathie alcoolique. Dans mon souvenir, il n'y avait pas de NASH du tout.

Il faut noter un petit déséquilibre sur des facteurs de pronostic qui peuvent être importants, c'est-à-dire l'étiologie et le taux d'alpha-fetoprotéine entre les deux groupes, pouvant a priori plutôt favoriser le sorafénib. Il n'y a pas eu de distribution égale des traitements en deuxième ligne dans les deux groupes de patients, puisque les patients sous sorafénib ne pouvaient pas recevoir après progression le lenvatinib alors que l'inverse était vrai et que plus de patients dans le groupe lenvatinib ont reçu un traitement après échec première ligne.

Le résultat est une médiane de survie globale de 13,8 mois dans le bras lenvatinib et de 12,3 mois dans le bras sorafénib, ce qui fait que la non-infériorité a été établie mais qu'il n'y avait pas eu de supériorité.

Quand nous regardons les critères secondaires, nous voyons qu'en revanche, il y a une supériorité pour la survie sans progression et pour le taux de réponse, que je ne détaille pas, en faveur de la molécule lenvatinib par rapport à sorafénib.

Il y a de petites disparités entre les groupes sur les critères stratifiés (les sous-groupes préséparés). Le bénéfice du sorafénib est supérieur dans la zone occidentale que dans la zone Asie-Pacifique. Cela pouvait déjà être suggéré par les études réalisées antérieurement avec la molécule.

Parmi les critères secondaires, les résultats en qualité de vie étaient similaires entre les deux groupes pour la majorité des domaines fonctionnels.

Les événements indésirables ont été plus élevés dans le groupe lenvatinib que dans le groupe sorafénib. Il y a eu 75 % versus 66 % d'effets secondaires au grade III qui sont des effets secondaires attendus dans ce type de molécule connue. Ce sont des effets de classe pour les inhibiteurs des tyrosines kinases mais plus marqués dans le groupe lenvatinib, notamment l'hypertension artérielle, les protéinuries, les neutropénies, l'encéphalopathie hépatique et les événements thromboemboliques.

Il y a plus de décès en rapport avec le traitement, pratiquement trois fois plus, dans le groupe lenvatinib, 11 patients versus 4 patients, dans le groupe sorafénib.

Pour résumer toutes ces informations, nous pouvons dire que nous sommes dans une pathologie grave où il y a un besoin insuffisamment couvert. Finalement, cette étude est positive sur son critère principal, c'est-à-dire qu'elle démontre la non-infériorité par rapport à la molécule de référence, qui est le sorafénib, avec peut-être un petit bénéfice sur des critères secondaires, mais au prix d'une toxicité et d'effets secondaires plus importants, et d'une qualité de vie qui est probablement équivalente.

Cela dit, l'étude pose deux problèmes importants. Le premier est sa méthodologie. D'abord, c'est une étude en ouvert. Toutes les autres études pour les autres molécules ont été réalisées en double aveugle. Le double aveugle était réalisable à mon avis. Avec tous les biais que cela peut entraîner. C'est un élément important de dire que dans l'article, une partie importante des signataires sont des employés de la firme, ce qui peut aussi avoir son importance.

Deuxième critère méthodologique important, le carcinome hépatocellulaire n'a pas été démontré histologiquement. Cela peut se discuter, car la maladie a la particularité qu'en pratique clinique, le diagnostic radiologique peut être accepté dans certains cas, avec des critères très précis et des restrictions qui concernent le fait qu'il faut avoir une hépatopathie chronique sous-jacente démontrée, ce qui n'est pas forcément le cas dans cette étude. Selon ce qui est rapporté dans les documents de la firme, seuls 50 % des patients ont une cirrhose. Le chiffre est de 75 % dans l'article du *Lancet*. C'est un peu curieux, mais tous les patients n'ont pas de cirrhose.

L'autre élément méthodologique un peu discutable, c'est que tous les patients n'ont pas eu, après échec du traitement testé, le même traitement en seconde ligne.

Le deuxième point que soulève cette étude, c'est la transposabilité aux patients traités en France. Dans l'étude, la majorité des patients provenait de la zone Asie-Pacifique, avec une épidémiologie différente, peut-être des facteurs pronostiques différents, peut-être des facteurs de réponse au traitement différents. La distribution des causes de l'hépatopathie était très différente de celle qu'on a avec nos patients français.

Enfin, cette étude a été restreinte aux patients qui n'avaient pas d'insuffisance hépatocellulaire et un excellent état général et pratiquement pas d'envahissement hépatique.

Pour conclure, nous sommes un peu embêtés. Cette molécule a sans doute un effet, sans doute un effet sur la survie à peu près similaire à celui de la molécule de référence depuis 10 ans, le sorafénib, mais au prix d'effets secondaires un peu plus importants, avec un niveau de preuve qui est quand même discutable, une qualité méthodologique qui n'est pas parfaite et une transposabilité dans la pratique française tout à fait interrogeable et pas complètement démontrée à mon sens. Le positionnement de ce médicament sera à débattre.

Si on voulait le réserver à la deuxième ligne après échec du sorafénib en disant qu'il est moins bien démontré que le sorafénib, nous serions embêtés par le fait que des molécules ont démontré en deuxième ligne, après échec ou intolérance au sorafénib, un bénéfice contre placebo au best supportive care, ce qui n'est pas le cas ici.

M. le P^r CLANET.- Merci Hugues. C'est une présentation claire, un rappel utile sur le traitement du carcinome hépatique et finalement, les limites qu'il y a dans l'évaluation de ce médicament, avec en particulier les limites méthodologiques, avec la perte d'efficacité acceptée qui est quand même de 40 % dans le contexte (avec le seuil tel que proposé) et avec également la transposabilité. Et je retiens la toxicité plus élevée. Il y a trois fois plus de décès dans le groupe traité que dans le groupe comparateur.

La discussion est ouverte.

M. le P^r DUFOUR.- En France, quelle est la proportion de causes alcooliques dans les hépatocarcinomes ? Là, nous sommes à 7 %, ce qui est très bas.

M. le D^r BLONDON.- C'est environ 50 %.

M. le P^r DUFOUR.- C'est complètement différent. Je suis surpris par la toxicité franchement plus importante. Il y a aussi des décès liés au traitement, beaucoup plus importants que dans l'autre bras. L'AMM est première ligne telle qu'indiquée. Je suis très réservé sur le produit compte tenu de la toxicité.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Est-ce qu'il y a des patients qui ne pourraient pas recevoir le NEXAVAR en première ligne et pourraient bénéficier de ce produit ou est-ce que cette population de patients est théorique ?

M. le D^r BLONDON.- C'est une excellente question que je me suis longuement posée. J'avoue que je ne vois pas bien quels patients qui ne peuvent pas recevoir le sorafénib pourraient avoir le lenvatinib, à moins d'une allergie tout à fait spécifique au produit. C'est la même classe, les effets secondaires sont des effets de classe. Il est difficile de trouver un positionnement à ce produit, clairement.

M. le D^r VANIER.- Je vois que concernant le sorafénib, la publication initiale était en 2008. Cela montrait à l'époque un gain d'environ trois mois, 5,7 mois versus 7,9. Depuis, a-t-on un peu des données observationnelles confirmant que cela permettait cet effet ? En imaginant que dans l'essai de l'époque, vu que c'est un essai et que cela sélectionne, c'était surestimé, et que là en

plus, dans l'essai de non-infériorité, nous tombions sur la borne basse de l'intervalle de confiance. En fait, là peut-être on est en train de revenir à « pas de gain », vu qu'il n'y a que trois mois.

Par rapport au sorafénib, le gain a-t-il déjà été confirmé ? La non-infériorité tient-elle la route ou retombons-nous dans le placebo ?

M. le D^r BLONDON.- Pour le sorafénib, deux études princeps confirment le gain. La première est l'étude SHARP qui a montré, dans la population occidentale, puisque là, la méthodologie était plus pertinente (étude en double aveugle avec preuve histologique dans une population occidentale ou à très grande majorité occidentale), ce bénéfice de survie de 2,8 mois. Cette étude a été reproduite dans la population asiatique avec un gain de survie confirmé, tout à fait statistiquement significatif, un peu plus faible, de mémoire, un tout petit peu moins de deux mois ou deux mois dans la population asiatique. Cela montre qu'il y a sans doute des différences. Il y a quand même des datas solides.

Troisièmement, des études post-hoc semblent montrer (là aussi, c'est rétrospectif) que le gain du sorafénib est réservé à la population qui souffre d'une hépatopathie C, liée à l'hépatite C. Ce n'est pas une étude prospective, mais c'est un élément intéressant qui va dans le sens que l'épidémiologie de base, la localisation géographique des patients n'est pas anodine pour évaluer le bénéfice de ces médicaments.

M. le P^r CLANET.- Il n'y a plus de question ni de commentaire. Nous avons fait le tour du sujet et nous pouvons aborder le vote.

Le laboratoire revendique un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 1 voix

SMR modéré : 0 voix

SMR faible : 4 voix

SMR insuffisant : 11 voix

M^{me} LAUNDE, pour la HAS.- Le vote était bien dans l'indication de l'AMM. Le laboratoire avait une revendication un peu plus restreinte. Vous avez voté un SMR insuffisant dans l'ensemble de l'AMM. Je propose de soumettre pour l'adoption le 17, en prenant en compte tous les arguments. Nous allons le rédiger.