



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 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. VIZIMPRO – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet est [REDACTED] ou [REDACTED].

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, M. Lengliné, M. Kouzan et M^{me} Simonin ne peuvent pas participer aux débats et au vote.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit de demande d'inscription du VIZIMPRO, dacomitinib. C'est un traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

VIZIMPRO est un inhibiteur de tyrosine kinase qui cible spécifiquement cette mutation EGFR présente dans environ 13 % des cancers bronchiques non à petites cellules.

Pour rappel, les comparateurs de VIZIMPRO sont les médicaments utilisés en première ligne de traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR : IRESSA, TARCEVA et GIOTRIF.

La demande repose principalement sur une étude de phase III, l'étude ARCHER-1050, randomisée en ouvert multicentrique, réalisée chez 452 patients avec CBNPC de stade IIIb ou IV avec mutations activatrices de l'EGFR et non préalablement traités. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de VIZIMPRO versus IRESSA.

Dans l'étude, VIZIMPRO a démontré un gain en survie de +5,4 mois par rapport à IRESSA. Les critères secondaires hiérarchisés incluaient la survie globale. Cependant, le premier critère était le taux de réponse objective avec une différence non significative. L'analyse hiérarchique des critères secondaires a été interrompue.

Pour la tolérance, il y a eu plus de réductions de dose et d'arrêts temporaires de traitement dans le groupe dacomitinib par rapport au groupe gefitinib (66,1 % versus 8 % pour les réductions de dose et 57,3 % versus 26,8 % respectivement pour les arrêts temporaires de traitement). Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 17,6 % dans le groupe dacomitinib et de 12,1 % dans le groupe gefitinib. Les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 ont été de 71,4 % dans le groupe dacomitinib et 47,8 % dans le groupe comparateur. Les principaux événements indésirables ont été la diarrhée et la dermatite acnéiforme.

En total, VIZIMPRO a démontré un gain en survie sans progression de 5,5 mois par rapport au comparateur IRESSA, sans bénéfice démontré sur la survie globale ou la qualité de vie avec cependant un profil de tolérance plus défavorable. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Dufour à qui je cède la parole.

M. le P^r DUFOUR.- En complément de ce qui vient d'être dit, les cancers du poumon non à petites cellules avec ce type de mutation ne sont pas rare (20 % des cas). Il y a déjà des produits disponibles, décrits auparavant : IRESSA et TARCEVA, vus en Commission de la Transparence à qui on a accordé un SMR important et une ASMR IV. L'autre produit est l'afatinib, GIOTRIF, auquel on a accordé un SMR important et une ASMR V en 2014. L'ensemble de ces produits donne une survie sans progression de 10 mois (avec de petites variations de plus ou moins un mois) et une survie globale de deux ans avec une variation autour de plus ou moins deux mois.

Il y a un autre produit qui n'est pas dans cette indication, osimertinib, qui fonctionne en cas de mécanisme de résistance par la mutation de T790M que l'on avait vu en CT et auquel on avait donné un SMR important et une ASMR IV. Ce produit est en cours d'évaluation en première ligne avec des résultats qui semblent prometteurs, mais ce n'est pas le thème du dossier. Ce sont des communications qui ont été faites un congrès.

Nous sommes avec le dacomitinib qui fonctionne sur ces mutations activatrices. Il a une liaison plus sélective et irréversible entraînant une inhibition prolongée, ce qui pourrait d'ailleurs modifier le profil de tolérance.

Le laboratoire apporte deux études, une phase II avec deux cohortes. La première cohorte est un adénocarcinome chez les patients non-fumeurs avec mutation. Nous sommes vraiment dans l'adénocarcinome. Dans la cohorte B, c'est une tumeur sur laquelle que soit l'histologie mais avec amplification HER2. Nous ne sommes pas dans la même situation avec un critère de jugement de survie sans progression à quatre mois.

C'est une phase II, non comparative. La survie sans progression à quatre mois était de 95,5 %. Il n'y a pas de différence sur le type de mutation dans l'EGFR, que ce soit dans l'exon 19 ou 21. Le taux de réponse est élevé, 75 %, et une survie globale médiane à 42 mois. C'est assez voisin.

Ensuite, en termes de toxicité, elle n'est pas négligeable, puisqu'elle était de 51 % environ pour les grades III et IV reliés au traitement. Les arrêts de traitement pour toxicité étaient de 5,6 %.

L'étude pivot est l'étude de phase III rapportée. C'est une étude de phase III randomisée en ouvert multicentrique internationale. Elle a comparé ce produit au produit de référence, le gefitinib. Les critères d'inclusion ont été décrits auparavant. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. Il y a eu une petite modification au cours du temps. Au départ, c'était un comité indépendant, puis cela a été au niveau des investigateurs pour des raisons qui ne sont pas claires. Cela a changé en cours de route.

Les critères de jugement secondaire étaient hiérarchisés : en premier, le temps de réponse objective, puis la survie globale avec des études en sous-groupes assez nombreuses. Étaient étudiées la qualité de vie et la tolérance. L'étude a inclus un nombre de patients notable (452 patients, 227 dans le bras expérimental et 225 dans le bras contrôle) avec un état général correct (67 % d'ECOG 1), 100 % d'adénocarcinome, 80 % de stade 4 (donc des formes avancées) et 59 % de mutation sur l'exon 19 (donc, par voie de conséquence, 40 % sur l'exon 21).

L'objectif de l'étude était une amélioration de 50 % ou plus de la survie sans progression.

Le critère sur le jugement principal : dans le bras expérimental, on avait une survie sans progression de 14,7 mois versus 9,2 mois dans le bras contrôle (les écarts types figurent dans le rapport), soit un gain de 5,5 mois en valeur absolue avec hazard ratio à 0,6.

Les courbes de survie sans progression se séparent à partir du sixième mois et restent séparées avec la même amplitude tout au long du rapport.

Sur les critères de jugement hiérarchisés, le premier qui a été pris est le taux de réponse. Il n'y a pas de différence, donc le reste des analyses secondaires s'arrête.

Toujours est-il qu'il y a eu une publication indépendante de cette publication sur cette phase III, dans le JCO en 2018, donnant une survie globale à 34 mois pour le produit expérimental versus 27 mois pour le produit contrôle avec un hazard ratio à 0,76, à la limite de la significativité puisque nous sommes à 0,044.

Les analyses en sous-groupes préspecifiées retrouvent un gain de la survie sans progression dans la majorité des sous-groupes, sauf chez les personnes âgées (plus de 75 ans), mais les effectifs sont faibles, et les patients originaires du Sud-est asiatique avec également des effectifs faibles, donc je ne sais pas si on peut en tirer grand chose. Toujours est-il qu'il n'y a pas de différence selon les types de mutation, c'est-à-dire selon le type d'exon muté.

En termes de qualité de vie, il n'y a pas de différence significative, mais avec une restriction, car c'est une étude ouverte avec un critère composite.

En termes de toxicité, la toxicité est plus importante. Pour les événements indésirables de grade III-IV reliés au traitement, nous sommes à 48,9 versus 20 %. Pour les arrêts de traitement, on a une différence de moindre amplitude, 9,7 versus 6,7, et les adaptations de dose sont plus importantes. S'il y a plus de toxicité, il est évident que l'on adapte les doses. Les arrêts temporaires de traitement, ce sont un peu des adaptations de dose également.

Les événements indésirables sont classiques avec le produit : diarrhée, dermatite acnéiforme et problèmes infectieux.

Quand on refait la synthèse, nous avons une étude correctement menée mais en ouvert, montrant un bénéfice statistiquement significatif de 5,5 mois, qui pour moi est pertinent dans cette situation de cancer du poumon non à petites cellules de stade IV (avancé). Le comparateur est pertinent dans cette situation. Cependant les effets indésirables sont plus importants et conduisent à un arrêt de traitement ou à une modification de dose sans que cela n'obère apparemment le bénéfice clinique en termes de survie sans progression.

Il y a des faiblesses. C'est une étude ouverte, alors que le double aveugle était possible, car ce sont des formes orales dans les deux bras. Cela ne permet pas d'étudier les données de qualité

de vie de façon robuste. Et le positionnement de la survie globale dans l'analyse hiérarchisée conduit au fait que l'on ne peut pas en donner une valeur.

Il faut rester cohérent avec ce que nous avons donné auparavant. Les résultats sont assez voisins, mais ce n'est pas comparé en direct par rapport au GIOTRIF en termes d'amplitude et de toxicité. Je resterai sur SMR important. L'ASMR est soit IV mais plutôt V dans la stratégie pour coller ce que l'on a donné à GIOTRIF.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. C'est clair. Souhaitez-vous poser une question ? Tu as bien situé le traitement par rapport aux autres. On a une survie sans progression augmentée, pas la survie globale. On a intolérance qui laisse franchement à désirer et qui peut pénaliser l'ASMR. Nous le verrons par les votes.

M. le P^r DUFOUR.- En termes d'effets secondaires, c'est pareil que GIOTRIF. C'est moins bon qu'IRESSA ou TARCEVA, mais c'est du même ordre que GIOTRIF. Autant qu'il m'en souviene, c'était 40 % de stade III-IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Il avait un ASMR IV ?

M. le P^r DUFOUR.- V.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 13 voix

SMR modéré : 3 voix

SMR faible : 1 voix

Pour l'ASMR, il est demandé un ASMR IV. Tu as dit IV ou V dans la stratégie.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis plus pour V dans la stratégie pour coller au GIOTRIF.

M. LE PRÉSIDENT.- Moi aussi.

Qui est pour l'ASMR IV demandé par le laboratoire ? ASMR V dans la stratégie ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

Vous êtes d'accord pour adopter sur table ? Ce ne sont pas des discussions compliquées.

Merci beaucoup. Nous avons pris du retard. Il est indiqué 14 heures sur le planning. Nous pouvons revenir à 13 heures 45.