



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 septembre 2020

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. NUBEQA - Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- La CT siège sans lien.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une demande de primo-inscription. C'est du darolutamide. C'est une inscription demandée en ville et à l'hôpital dans le traitement du cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration chez les patients à risque élevé de développer une maladie métastatique.

Cela concerne une indication dans le cancer de la prostate au stade localisé. Les patients ont été préalablement traités par chirurgie ou radiothérapie, et ils ont reçu un analogue de la LHRH pour engendrer une castration. On constate par la suite une augmentation du PSA sans métastase que ce soit sur le plan clinique ou radiologique.

Le développement clinique de Nubeqa était concomitant avec deux autres inhibiteurs des récepteurs aux androgènes, Xtandi ou Erleada. C'est le troisième inhibiteur des récepteurs aux androgènes que vous examinez. Les deux premiers indiqués ont eu un avis rendu par la Commission en juin 2019, avec, dans l'indication, un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique.

À l'appui de la demande d'inscription, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude Aramis, phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant le darolutamide versus placebo. Dans les deux groupes, il y avait une association à la suppression androgénique.

Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, en définissant le risque élevé de développer une maladie métastatique, comme étant un temps de doublement du PSA inférieur ou égal à 10 mois, comme précisé pour Xtandi et Erleada, et il sollicite une ASMR de niveau III, comme Xtandi et Erleada, un alignement sur les conclusions de Xtandi et Erleada en termes de SMR et ASMR.

Nous avons une contribution d'association de patients et nous avons sollicité l'expertise de Patrick Dufour, à qui je laisse la parole pour la stratégie thérapeutique et les résultats disponibles.

M. le Pr DUFOUR.- Pour situer le problème, nous sommes face à un cancer de la prostate non métastatique, avec un traitement local et qui est sous traitement anti-androgénique. Il a une évolutivité. Les critères sont définis au niveau de l'Association française d'urologie, sur le temps de doublement et la rapidité d'élévation du PSA.

Le darolutamide est un des trois produits qui sont dans cette indication. C'est un inhibiteur de la voie de signalisation sur le récepteur aux androgènes. Par rapport aux deux autres, il a un profil différent avec un faible passage de la barrière hémato-encéphalite. Nous verrons que c'est le cas, cela permet une moindre neurotoxicité, un des problèmes auxquels nous étions confrontés dans l'évaluation des deux autres produits.

Pour soutenir cette demande, le laboratoire présente une étude pivot, faite par Karim Fizazi, publiée dans le New England. C'est une étude randomisée de phase 3, multicentrique, double aveugle, groupe parallèle comparant chez les patients répondant aux critères de résistances à la castration, le darolutamide, le produit expérimental plus suppression androgénique, versus suppression androgénique plus placebo. Les critères d'inclusion sont clairs. Les patients étaient stratifiés selon deux critères, des facteurs pronostics, le temps de doublement du PSA et l'utilisation des médicaments anti-ostéoplastiques en plus.

La durée du traitement était jusqu'à progression radiologique, mais dans l'étude, il y a des patients qui, malgré la progression, ont continué le même traitement. Il y a eu également, ce qui est important, puisque nous allons discuter de survie globale, la possibilité pour les patients sous placebo de recevoir le produit expérimental. Cela représentant 170 patients sur les 200 dans le cadre. C'est un chiffre important.

Le critère de jugement principal, il faut savoir que la méthodologie de cette étude est symétrique et similaire à celle qui avait été faite pour Erleada et Xtandi. C'est la même chose. Le critère principal, c'est la survie sans métastase en ITT. Ensuite, il y a des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Là, ils ont mis la survie globale en premier. Ce n'est pas habituel. Puis, d'autres critères importants, délai jusqu'à progression de la douleur et jusqu'à instauration de chimiothérapie et jusqu'à survenue du premier événement osseux. Ce sont des éléments qui ont de l'importance sur le pronostic et la qualité de vie, puisque c'est bouleversé.

Il y a des critères exploratoires, il y en a un et en ce qui concerne la tolérance. L'hypothèse de travail, c'était un hazard ratio à 0,7, sur le critère principal en faveur du traitement expérimental.

Autre élément, ils ont screené près de 2 700 patients, 2 696, et seuls 1 509, 56 % répondaient aux critères de l'inclusion.

Les caractéristiques étaient habituelles d'un cancer de la prostate. À noter que 40 % des patients avaient plus de 75 ans et 8 % plus de 85 ans.

Le suivi, toutes les 16 semaines, c'est assez intensif, c'est un scanner et une scintigraphie osseuse et un contrôle du PSA. C'est très fiable avec une lecture indépendante.

Les résultats, concernant le critère principal, la survie sans métastase, il y a un gain, puisqu'elle passe pour le bras placebo de 18,4 mois à 40,4 mois pour le groupe expérimental, soit un gain en valeur absolue de 21,9 mois avec hazard ratio à 0,413.

Le deuxième élément, les critères secondaires hiérarchisés, la survie globale. Il y avait un cross-over chez une grande partie des patients dans le groupe placebo. Il y a un gain avec un hazard ratio à 0,685, significatif. La médiane de survie n'est atteinte dans aucun groupe.

Nous avons des éléments positifs pour les autres critères : délai jusqu'à progression de la douleur, instauration d'une chimiothérapie, jusqu'à la survenue du premier événement osseux. Dans les critères de jugement exploratoires, on a un gain sur la survie sans progression, plus large que la survie sans métastase. En revanche, le délai jusqu'à instauration de la chimiothérapie n'était pas significatif.

En termes de qualité de vie, l'analyse est exploratoire. Les résultats sont en faveur de façon significative du bras expérimental, mais c'était dans les critères de jugement exploratoires.

Sur la toxicité, le produit est bien toléré. Les grades de toxicité supérieure ou égale à 3 liés au traitement sont peu importants. 2,8 % versus 2,5 %. Les grades 5, les décès, 0,1 % versus 0,4 %. Il y a un décès lié à une perforation intestinale. C'est curieux que ce soit lié au traitement.

En ce qui concerne les arrêts du traitement, il y en a peu, 1,6 versus 2,3 %.

Concernant les toxicités et grades 3-4, pas de différence significative. Les effets secondaires les plus fréquents, au-delà de 10 %, c'est la fatigue, des douleurs des os, des problèmes osseux, arthralgie, anémie, neutropénie, perturbation hépatique peu importante.

Il n'y a pas d'augmentation du risque sur le plan cardiovasculaire et neurologique, alors que nous avons un sur-risque avec les deux autres produits.

Pour moi, l'étude est correctement faite, bien conduite. La méthodologie est adaptée. Le choix du critère principal est justifié, c'est le même que dans les deux autres études. L'association permet d'allonger la survie sans métastase de + 22 mois, ce qui est significatif, de gagner en survie globale, de retarder l'instauration d'une chimiothérapie et de retarder le premier événement osseux. Ce sont des résultats cliniquement pertinents.

Évidemment, il n'y a pas, le développement étant concomitant, d'étude face à face par rapport aux deux autres produits, enzalutamide et apalutamide. Nous ne pouvons pas les positionner les uns par rapport aux autres, mais les profils de toxicité ne sont pas les mêmes. Nous avons l'impression que le produit a une meilleure tolérance que les deux autres.

En termes d'efficacité, nous sommes à peu près pareils. J'avais fait le relevé. Pour l'enzalutamide, gain en survie sans métastase, c'était 22,9 mois, et on est à 21,9, et pour l'apalutamide, c'était 24,3, et on est à 21,9. Concernant la survie globale, ils n'étaient pas significatifs dans les autres, mais le hazard ratio est du même ordre : 0,8 et 0,7.

Nous remarquons que les données de survie sans métastase dans le groupe contrôle placebo sont meilleures que dans les deux autres. Dans le groupe placebo, c'est 18 mois, alors que c'était 14 à 15 mois dans les deux autres études, sans trop d'explications. Je n'ai pas trouvé les différences l'expliquant.

Le fait de retarder de façon importante la survie de métastase et d'augmenter la survie globale, c'est un élément d'une grande pertinence clinique. Le laboratoire demande un SMR important et

une ASMR III. Cela paraît justifié. Je mettrais une ASMR III comme les deux autres produits, puisque nous n'avons pas de comparaison directe.

M^{me} le D^r DEGOS.- As-tu regardé s'il y avait un cross-over dans le groupe contrôle expliquant les différences sur la survie sans progression osseuse ?

M. le P^r DUFOUR.- À brûle-pourpoint, je ne peux pas répondre.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Pour Erleada, il y avait un cross-over après les résultats d'analyse sur le critère principal, il y a eu une levée de l'aveugle pour permettre aux patients du groupe placebo d'être traités par Erleada.

M. Le P^r THIERRY.- Il y a trois contributions, mais deux sont groupées.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu vas faire une synthèse.

M. Le P^r THIERRY.- La première, c'est l'ANAMACAP qui a 1 200 adhérents, non agréée. Elle a envoyé un questionnaire, mais sans retour de patients qui reçoivent dans l'ATU ou les essais cliniques la molécule. Pour synthétiser, la contribution cite la communication de l'ASCO.

Et de la presse médicale, ce médicament permettant de retarder la progression des cancers, la survie sans métastase bénéficiant en outre d'une bonne tolérance et réduit le risque de douleurs liées à l'évolution de la maladie.

Les deux autres associations se sont regroupées, l'APCLP, plus ancienne, avec 246 adhérents. La Cerhom, plus récente, avec 200 adhérents. Ils sont regroupés pour envoyer un questionnaire très complet. Comme il y a beaucoup de pages, je ne peux pas tout lire. C'est orienté qualité de vie. Ils ont essayé de documenter le problème de l'hormonothérapie et de la participation ou non de patients dans le protocole avec le Nubeqa.

Si je passe sur le fardeau que vous connaissez, dans les 78 qui ont répondu exploitables, 40 % ont été ou sont sous hormonothérapie. Il y a 7 patients avec des métastases osseuses. 6 ou 7 sous hormonothérapie avec une dégradation de la qualité de vie. 3 sur 7 sont résistants à la castration avec un impact plus important.

Un patient était inclus dans l'essai clinique Aramis, mais que 6 mois. Il présentait des métastases : « Je n'étais plus compatible. »

Les deux associations ont fait un tour d'horizon des publications. Elles reprennent la communication de l'IGR et de l'ASCO. Pour résumer, sans grande attente du Nubeqa, puisqu'elles épercutent que ce serait une grande évolution thérapeutique retardant de plusieurs années l'apparition de métastases osseuses. Il y a une grande attente.

« Nous, patients souhaitons bénéficier en priorité d'un médicament qui, à efficacité égale, présente moins d'effets indésirables que d'autres. D'autant que les effets indésirables, les risques

d'interaction, concernant directement les personnes ayant une moyenne 70 ans. » Ils reprennent la comparaison des effets secondaires par rapport aux deux autres solutions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avez-vous des questions ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Le gain de survie globale est démontré de façon significative, notamment par le fait que ce n'est pas un critère secondaire, mais premier dans la hiérarchie. Les autres ont eu un hazard ratio du même ordre, mais non significatif. Ne penses-tu pas qu'il faut le prendre en compte ?

M. le P^r DUFOUR.- C'était des critères hiérarchisés, qui n'étaient pas en première ligne. Quand je regarde pour Xtandi, le hazard ratio est à 0,80, non significatif, puisque la borne supérieure est à 1,09. Pour apalutamide, le hazard ratio à 0,7, et non significatif, puisque la borne supérieure est à 1,04. Est-ce parce que ce n'était pas assez mature ? S'il y a une différence, c'est sur la toxicité.

M. le P^r GUEYFFIER.- Ce n'est pas négligeable. Il y a un gain sur la mortalité. C'est le but dans le cancer en général. Ne pas le reconnaître, c'est surprenant. Même si il n'y a pas de comparaison directe.

M. le P^r DUFOUR.- Si nous le reconnaissons, c'est un ASMR II...

M^{me} le D^r DEGOS.- Les autres sont peut-être surévalués.

M. le P^r DUFOUR.- Exactement. C'est embêtant.

M. le P^r GUEYFFIER.- On ne peut pas mettre ASMR IV par rapport aux autres.

M. le P^r DUFOUR.- Cela pourrait se faire, mais...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est envisageable, mais le problème, c'est que la réglementation est ainsi faite que c'est sur la note et non pas le comparateur. Je ne sais pas si la DSS peut le confirmer. C'est plus utilisé le chiffre que le comparateur. Cela peut être pénalisant, alors que vous voulez montrer que ce traitement est mieux.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord, la communication va se faire pour les deux autres avec ASMR III.

M. le P^r GUEYFFIER.- Les autres ont peut-être été un peu surévalués ou bien évalués. Cela me fait penser aux anticoagulants. Il y avait un avantage accordé à apixaban, car il y avait une démonstration de mortalité, alors que le gain n'était pas extraordinaire.

M. le P^r DUFOUR.- Le gain en survie sans métastase est du même ordre dans les trois produits. C'est 22, 23 et 24.

M. le D^r LACON.- Sur la définition des patients à risque de métastase, Patrick a évoqué le temps de doublement en faisant référence à la SFU. Est-ce un critère propre franco-français ? Ou reconnu de façon internationale ?

M. le P^r DUFOUR.- Il est reconnu de façon internationale. C'est une augmentation du PSA de 50 % sur trois contrôles successifs ou de 2 ng/ml, ou un temps de doublement inférieur à 10 semaines avec un blocage androgénique correct, une testostéronémie inférieure à 50 ng/dl. C'est repris dans les deux autres publications.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'ai une interrogation sur la tolérance. Il me semblait qu'il y avait eu plus des décès imputés au traitement pour Erleada. Même si dans les deux études Erleada les patients avec antécédents cardiovasculaires étaient exclus, on a eu un signal vis-à-vis des conséquences cardiovasculaires, ce qui ne semble pas être le cas. Je voyais le commentaire d'Etienne, si on peut valoriser dans la place dans la stratégie...

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord. La toxicité cardiaque est moindre. Sur le plan neurologique, il y a moins de chutes. Ce n'est pas négligeable chez les personnes âgées au-delà de 75 ou 85 ans. Il vaut mieux le valoriser dans la stratégie, plutôt que de le mettre comme cela. Si c'était IV, les autres, on mettrait III, ce serait simple. Mais ils ont III et passer à II, c'est compliqué.

M. le P^r GUILLOT.- C'est difficile quand nous avons des dossiers assez proches sans comparaison face à face d'en valoriser un plus qu'un autre sur des données de comparaison indirectes. Celui qui arrive en troisième, les autres, cela fait un an qu'on les a vus. La toxicité cardiaque, est-ce qu'il y en a peut-être moins parce que les médecins étaient au courant ? Ils ont peut-être fait plus attention dans les inclusions.

Je trouve cela compliqué. En satisfaisant le laboratoire important III comme, nous sommes assez cohérents et logiques. Mettre IV parce que nous avons la borne supérieure de l'intervalle de confiance de 0,994, alors que l'autre, c'est 1,4, c'est compliqué.

Je resterais simple, et comme le disait Patrick, avec un SMR important, III, comme les autres.

M. le D^r KOUZAN.- Je me demandais comment valoriser la bien meilleure tolérance qui semble très significative ?

M. le P^r GUILLOT.- Il faut se méfier. Comparaison n'est pas raison. Je me souviens du dossier Tafinlar Mekinist versus le dossier Zelboraf Cottelic. Il n'y a pas eu d'étude comparative. Dans la vie courante, les effets secondaires ne sont pas les mêmes. C'est compliqué de dire que la tolérance est meilleure, même s'il y a sans doute une tendance. Patrick est plus à même de le juger que moi.

Encore une fois, je ne suis pas sûr que les patients soient les mêmes. Nous avons l'antériorité des deux autres. Peut-être que l'on sélectionne mieux les malades. C'est dangereux.

M. le P^r DUFOUR.- Dans les critères d'exclusion, il y avait l'hypertension artérielle non contrôlée, les antécédents pendant les 6 mois de la randomisation d'angor instable, d'infarctus du myocarde, d'AVC, de pontage. Sur le plan cardiovasculaire, il y a une exclusion importante. Je pense que c'est plus pertinent sur le plan neurologique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Hugues Blondon, on parle des effets indésirables, pas de commentaire particulier ?

M. le D^r BLONDON.- Non.

M. DAHMANI, pour la HAS.- Je voulais préciser le contexte dans lequel vous avez donné l'ASMR III pour les deux autres. Habituellement, en cancérologie, nous avons des survies sans progression ou sans métastase avec des chiffres autour de 3 à 6 mois au maximum. C'est la première fois que nous arrivons avec deux dossiers avec un écart de 2 ans. Vous avez dit que, compte tenu de l'immaturité des données de survie globale, et de la démonstration sur la survie sans métastases de 2 ans, cela méritait de prendre le pari que les données de survie vont probablement aboutir après le suivi.

C'était un peu dans ce contexte que vous avez donné les ASMR III. Habituellement, c'est quand il y a la démonstration. Là, c'était un élément assez fort. Jusqu'à présent, les médianes n'ont pas été atteintes. Nous ne savons pas ce que cela va devenir pour les deux dossiers.

Quand nous avons les résultats de survie globale qui apparaissent, nous revoyons les deux dossiers, soit pour confirmer ce qui a été dit lors de la Commission, il y a plus d'un an maintenant, ou pour confirmer ce que vous avez donné ou pour revenir en arrière si cette démonstration de survie globale n'aboutit pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- François Gueyffier, veux-tu ajouter quelque chose ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Non.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas d'autres commentaires. Nous avons un bon médicament, dont les effets sont probablement plus efficaces que les deux précédents. Ils ont déjà III. Le laboratoire le demande. Nous pouvons passer au vote.

La demande du laboratoire, c'est SMR important et ASMR III.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 18 voix

ASMR III : 18 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Êtes-vous d'accord pour une adoption sur table, dans un contexte où nous marquons dans la stratégie thérapeutique où le choix entre les trois molécules doit se faire sur le niveau de preuves, et celui-ci a le plus haut niveau de preuves, le profil de tolérance, avec un profil de tolérance amélioré sur es aspects cardiaques et neurologiques, notamment en termes de chute et les préférences des patients ?

M. le P^r DUFOUR.- Et on peut ajouter les interactions médicamenteuses.

M. le P^r GUILLOT.- Je trouve que nous nous avançons beaucoup en citant tout cela. Je dirais que cela doit se faire en fonction du meilleur niveau de preuve, des profils de tolérance et du choix du patient.

M. le P^r CLANET.- Est-ce que les âges globalement étaient équivalents ? Est-ce que certains étaient plus jeunes ?

M. le P^r DUFOUR.- C'est à peu près pareil.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons rédiger de façon plus neutre, sans rappeler que celui-ci a le plus fort niveau de preuve. C'est factuel que de le dire. Sur le profil de tolérance, on peut souligner un profil amélioré dans les contributions, sans orienter le choix, mais expliquer en fonction de quoi on décide du traitement.

M. le P^r GUILLOT.- Je resterais assez neutre.

M. le P^r DUFOUR.- Nous n'avons pas de comparaison directe.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pourrions libeller : « En absence de comparaison directe, la Commission souligne... »

M. le P^r DUFOUR.- Et niveau de toxicité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Est-ce que vous voulez mettre que celui-ci a le meilleur niveau de preuve, sachant que ce n'est pas le seul critère rentrant dans le choix ?

M. le P^r DUFOUR.- François l'a dit, c'est le seul qui a démontré statistiquement la survie globale, mais sur les autres, les hazard ratios sont les mêmes. Ils sont à 1,04. Il faut être prudents. Je suis comme Bernard.

M. le P^r CLANET.- On ne peut pas dire que l'on privilégie. Il faut être factuel.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK, nous écrivons : « En l'absence de comparaison directe des traitements entre eux, le choix se fait en fonction du niveau de preuve, du profil de tolérance, de toxicité et des interactions médicamenteuses entre les trois médicaments. »

M. le P^r GUILLOT.- Et du choix du patient.

M^{me} le D^r DEGOS.- Au passage, avec un bon médicament, même dans un cross-over, la survie globale peut sortir. 170 sur 200, c'est beaucoup.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je souligne le commentaire de François. Il dit que, factuellement, c'est le seul qui a la démonstration de survie globale. Cela peut être rappelé. L'ASMR est au même niveau que les autres.

M. le P^r DUFOUR.- Factuellement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pas d'objection à une adoption sur table ?

(Réponse négative).

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