



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 7 octobre 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. AKYNZEO – Réévaluation du SMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent siéger.

(L'expert rejoint la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour Monsieur Bigard. Merci de vous joindre à nous. Nous passons la parole à notre chef de projet, [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Il s'agit là d'un dossier de réévaluation d'une demande de réévaluation par le laboratoire Vifor France, qui concerne la spécialité AKYNZEO. C'est une association à dose fixe de deux antiémétiques, le nétupitant, un antagoniste des récepteurs NK1, et le palonosétron, un médicament de la classe des sétrons.

Le laboratoire souhaite que la réévaluation porte sur la population cible. Actuellement, AKYNZEO est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine. Cette indication ne fait pas l'objet de la réévaluation.

D'autre part, AKYNZEO est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes. C'est cette indication qui fait l'objet de la réévaluation.

Dans son avis précédent, qui date du 22 mars 2017, dans cette indication de la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés induits par une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante, la Commission avait attribué un Service Médical Rendu insuffisant faute de données permettant de situer l'intérêt de ce médicament dans cette indication.

Les revendications du laboratoire, c'est un SMR important, pas d'ASMR. Il considère que c'est un traitement de première intention. La population cible estimée est de l'ordre de 125 000 patients selon le laboratoire.

Sur le besoin médical, je vais vite. La survenue des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie est importante. Elle peut induire des troubles hydroélectrolytiques graves, perturber la poursuite du traitement. La prévention et le traitement sont essentiels.

Le traitement antiémétique préventif doit prendre en compte le délai de survenue des nausées et vomissements aigus ou retardés, le potentiel émétisant de la chimiothérapie et les doses administrées de chimiothérapie.

Plusieurs médicaments sont actuellement disponibles. L'association à la bithérapie d'un sétron et d'un corticoïde avec un antagoniste des récepteurs NK1, type aprépitant, a démontré un bénéfice par rapport à l'absence d'aprépitant uniquement chez les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante (et non moyennement émétisante).

Concernant les données présentées par le laboratoire à l'appui de cette demande de réévaluation, je laisserai le Professeur Bigard développer. Le dossier repose sur une étude de phase IV, de non-infériorité, PRAKYFRA 0-1, ouverte ayant inclus des patients en France, contrôlée, randomisée. Sa spécificité (vous allez en reparler) c'est qu'elle a inclus deux populations différentes au regard du potentiel émétisant au regard de la chimiothérapie reçue. Un groupe recevait une chimiothérapie à base de l'anthracycline-cyclophosphamide, classée comme une chimiothérapie hautement émétisante (chimiothérapie prescrite essentiellement dans le cancer du sein chez la femme), et un groupe recevait une chimiothérapie réellement moyennement émétisante, ce qui fait l'objet de la réévaluation. La non-infériorité était testée en comparaison à un protocole antiémétique unique associant une trithérapie sétron, apépitant et tous les patients recevant un corticoïde.

Le critère principal de jugement était la réponse complète.

La non-infériorité a été établie par rapport au groupe contrôle. En revanche, dans la sous-population des patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante, la non-infériorité n'a pas été établie. Cela a entraîné l'arrêt de la séquence hiérarchique d'analyse, car l'étude prévoyait d'analyser les résultats dans la population globale puis dans chacun des deux sous-groupes. En pratique, nous n'avons pas de résultat interprétable dans les deux sous-populations, notamment celle d'intérêt, qui fait l'objet de la réévaluation (recevant une chimiothérapie moyennement émétisante).

Sur la tolérance, il n'y a pas de sujet. Je glisse.

Pour lancer la discussion avec l'expert, le Professeur Bigard, sachant qu'Hugues Blondon est référent ainsi que Patrick Dufour qui a fait participé à la première évaluation, la discussion porte sur le fait que l'interprétation de l'étude nouvelle présentée pose le problème de l'hétérogénéité de la population incluse au regard du potentiel émétisant, car on mélange des patients qui reçoivent une chimiothérapie hautement émétisante et dont une chimiothérapie moyennement émétisante. Cela pose aussi le choix du comparateur. En l'occurrence, dans l'étude, il y a une trithérapie. C'était adapté à une chimiothérapie hautement émétisante, mais pas nécessairement moyennement émétisante.

Enfin, le schéma de l'étude ne permet pas de positionner d'AKYNZEO par rapport à traitement antiémétique moins agressif recommandé en pratique en cas de chimiothérapie moyennement émétisante. J'en ai fini pour la présentation, si cela convient.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous commençons par l'expert interne, Hugues.

M. le D^r BLONDON. - Je pense que [REDACTED] a très bien résumé les choses notamment les données de l'étude. Nous pouvons ajouter qu'il y avait dans cette population très hétérogène des patients ayant une chimiothérapie faiblement émétisante. J'ai repéré quelques patients avec de la gemcitabine ou des taxanes, peut-être en monothérapie, ou du 5FU, peut-être même faiblement émétisante.

Le vrai souci, ce n'est pas les résultats de l'étude, mais plutôt le choix du comparateur. Les références actuelles, notamment de l'ASCO dans le cadre des chimiothérapies modérément émétisante, ce n'est pas systématiquement une trithérapie en première intention.

Il me paraît difficile de soutenir la revendication de l'industriel dans ce cas de figure. Nous sommes clairement, si nous valorisons ce médicament, à risque de surtraitement d'un nombre considérable de patients.

Je recommande plutôt le maintien d'un SMR insuffisant dans le cadre des chimiothérapies modérément émétisantes pour l'AKYNZEO.

M. LE PRÉSIDENT.- Monsieur Bigard, vous avez la parole.

M. le P^r BIGARD.- Pour comprendre le dossier (puisque au début, je n'ai pas trop compris), je suis remonté à l'évaluation de 2017 et au souhait de la HAS de l'époque disant qu'ils avaient un dossier à 1169 patients, 211 avaient reçu du cisplatine et 958 une chimiothérapie que le laboratoire avait déjà classée moyennement émétisante, mais des guillemets avaient été ajoutée par la HAS pour dire que la chimiothérapie à type d'anthracycline-cyclophosphamide est en fait une chimiothérapie hautement émétisante. On ne comprenait pas très bien le dossier puisque, de nouveau, ils présentent deux groupes, notamment une chimiothérapie qu'ils intitulent moyennement émétisante, mais à base d'anthracycline-cyclophosphamide, donc hautement émétisantes.

Nous ne pouvons pas suivre leur revendication puisque nous avons peu de cas de chimiothérapie moyennement émétisante, même en faisant abstraction des cas qui sont peut-être en dessous, comme l'a fait observer Hugues Blondin. Nous avons un risque de surtraitement dans le dossier. En plus, les résultats ne sont pas extraordinaires. La différence est ce que l'on retrouve dans beaucoup d'autres études.

Nous ne comprenons pas la marge de 10 %, assez élevée, au départ, prévue dans le protocole. Nous sommes avec une population extrêmement faible avec la chimiothérapie franchement moyennement émétisante. Nous retrouvons avec un essai de 216 patients.

Le résultat statistique n'est pas significatif. Le pari statistique qu'il avait fait n'est pas bon. Les chiffres ne sont pas du tout ceux attendus au départ. 216 patients, cela ne permet pas de montrer une non-infériorité, même avec une marge de 10 %.

Je n'ai pas bien compris le dossier. Nous leur faisons des remarques en 2017 en disant qu'il faut une chimiothérapie franchement moyennement émétisante et ils représentent la même chimiothérapie hautement émétisante. Le seul point positif, c'est que c'est un essai pragmatique en France, en accord avec ce qui avait été décidé par la Commission de la Transparence en 2017 pour dire que c'est efficace et cela doit être pris en charge pour les chimiothérapies hautement émétisantes.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à tous les deux. Vous allez dans le même sens.

Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

(Il n'y en a pas.)

Je vous propose de voter.

M. le P^r BIGARD.- Je m'en vais. Bonne journée à tous. Au revoir.

(L'expert quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- J'avais oublié. Au revoir, merci.

Nous avons mis un SMR insuffisant et le laboratoire demande cette fois-ci un SMR important. Il y a un gros hiatus entre ce que nous attendions et ce qui a été remis comme copies.

M. le P^r CLANET.- Il y avait l'avis de Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec les deux experts. Dans cet essai, le bras comparateur n'est pas idéal et la non-infériorité n'est pas démontrée. Sur les moyennement émetisants, il n'y a pas de données, puisque la séquence s'arrête là. Cela ne peut être qu'insuffisant.

M. le D^r BLONDON.- Le seul point sur lequel on peut peut-être revenir, c'est que l'indication est dans la chimiothérapie par cisplatine. Effectivement, même si ce n'est pas formellement démontré dans l'étude, nous pouvons nous demander s'il ne faut pas élargir aux chimiothérapies hautement émetisantes notamment anthracycline-cyclophosphamide.

M. le P^r DUFOUR.- Mais la non-infériorité n'est pas démontrée.

M. le D^r BLONDON.- C'est vrai.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les chimiothérapies hautement émetisantes ne font pas partie de la demande aujourd'hui, donc vous n'avez pas dans le document préparatoire l'entièreté des données. Vous pouvez le rappeler, mais aujourd'hui, il faut se cantonner aux moyennement émetisants.

M^{me} KONE, pour la HAS.- D'autant que les hautement émetisants ont été traités dans l'avis initial avec un SMR important et une ASMR V. Là, l'objet d'évaluation, c'est les moyennement émetisantes.

M. le D^r BLONDON.- Il me semble que c'était restreint au cisplatine.

M. le P^r DUFOUR.- Oui, c'était restreint au cisplatine, et dans l'essai hautement émetisante, le bras contrôle était correct.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il faudrait une demande de réévaluation de la part du laboratoire pour vous prononcer dans celle-là. Là, le champ de la réévaluation, c'est uniquement les modérément émétisantes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faut libérer M. Bigard.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il est figé, mais parti.

[REDACTED], pour la HAS.- Concernant la chimiothérapie hautement émétisante, le libellé d'indication est restreint aux chimiothérapies à base de cisplatine, c'est l'AMM, mais à l'époque, la Commission avait émis un doute sur la transposabilité des résultats. L'étude qui permettait de reconnaître un SMR important à l'indication avait été faite dans une population incluse en Asie. Il y avait un doute sur la transposabilité. Avec cette étude nouvelle, le doute est levé. C'est la nouveauté.

M. le D^r BLONDON.- Mais il n'y a pas de cisplatine dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de voter SMR suffisant et insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 20 voix

Abstention : 1