



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 février 2021

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.

1. FIRMAGON – Réévaluation ASMR

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour FIRMAGON, il s'agit d'une demande de réévaluation de l'ASMR par le laboratoire de la spécialité FIRMAGON, dégarélix, dans le traitement du cancer de la prostate avancé hormonodépendant. FIRMAGON est un antagoniste des récepteurs de la GnRH et c'est l'une des options de castration chimique avec les agonistes de GnRH dans le cancer de la prostate avancé.

Dans l'avis d'inscription de septembre 2009, FIRMAGON avait obtenu un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate au stade avancé. En 2015, lors du renouvellement, le laboratoire avait également demandé une réévaluation et la commission avait maintenu ses conclusions, à savoir un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate au stade avancé.

Dans ce dossier, la revendication du laboratoire est un SMR important et une ASMR IV. À l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni des résultats d'efficacité et de tolérance d'études poolées qui ne reposaient pas sur une revue systématique de la littérature, les études Koltz et Masson, et des données observationnelles d'utilisation de FIRMAGON, à savoir les études PASS CS39, CS41 et CS46, et également une étude chez des volontaires sains pour évaluer l'effet de FIRMAGON sur l'intervalle QT et la repolarisation cardiaque.

En parallèle, une recherche bibliographique a été effectuée et a identifié la méta-analyse d'Abufaraj, qui est plus complète et plus récente, qui repose sur une recherche systématique de la littérature, et qui reprend également les analyses poolées qui étaient déposées dans le dossier.

Concernant cette méta-analyse, 2 632 patients ont été inclus, 986 patients ont reçu un agoniste de la GnRH et 1 646 ont reçu l'antagoniste de la GnRH FIRMAGON. La survie sans progression du PSA n'avait pas été significativement différente entre les deux groupes de traitement, et la probabilité de survie globale à un an a été significativement plus élevée pour les patients traités par FIRMAGON par rapport aux patients traités par agoniste de la GnRH.

Concernant la tolérance, le pourcentage de patients avec au moins un effet indésirable a été de 73 % dans le groupe FIRMAGON et de 68 % dans le groupe agoniste de la GnRH. La proportion d'effets indésirables graves et d'arrêts de traitement n'a pas été différente entre les deux groupes de traitement.

Néanmoins, compte tenu :

- de la faible durée de suivi des patients dans les études cliniques qui ont été inclus dans la méta-analyse ;
- de l'hétérogénéité des études incluses et également de l'inclusion de patients qui avaient un cancer de la prostate au stade localisé, alors que l'AMM de FIRMAGON est limitée au stade avancé ;

- du nombre important d'études qui ont permis un schéma posologique de FIRMAGON hors AMM ;
- de l'inclusion de données poolées dans la méta-analyse ;
- de l'inclusion également d'études cliniques non publiées ;
- de la prise en compte des résultats d'une analyse post-AMM de l'étude pivotale 1621 qui n'avait pas été prise en compte dans l'avis initial de la commission ;

aucune conclusion ne pouvait être tirée de ces résultats, qui sont donc considérés comme exploratoires.

Concernant les études observationnelles, l'étude PASS CS39 avait pour objectif de décrire le risque de survenue d'événements indésirables avec le traitement parpegarélix et de comparer la survenue de ces événements avec les agonistes de la GnRH.

Les événements d'intérêt étaient les événements cardiovasculaires, les événements liés à la baisse de la densité minérale osseuse, l'apparition ou l'aggravation d'une intolérance au glucose ou d'un diabète de type 2, et la variation du taux d'enzymes hépatiques.

Pour cette étude, l'analyse a porté sur 1 493 patients, 1 000 patients dans le groupe FIRMAGON et 493 dans le groupe agoniste de la GnRH. Au total, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur les survenues d'événements indésirables d'intérêt. Il y a eu également deux autres études observationnelles, CS41 et CS46, qui sont décrites dans le projet d'avis.

Pour ce dossier, l'avis de la commission est demandé sur la réévaluation de FIRMAGON sur le maintien ou non des conclusions de l'avis précédent, à savoir SMR important et ASMR V. Pour rappel, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise de Patrick Dufour et nous avons demandé à François Gueyffier de nous confirmer les limites méthodologiques de la méta-analyse que nous avons identifiées. Je laisse la parole à Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR. - Merci. C'est un dossier que nous avons vu à plusieurs reprises, puisque l'AMM initiale est de 2009 et qu'il était passé en CT en septembre 2009, avec SMR important et une ASMR IV, confirmés le 21 janvier 2015 et le 4 février 2015, parce qu'il a dû y avoir une audition entre les deux. Le laboratoire demande une réévaluation avec une ASMR IV, comme cela a été très bien dit auparavant.

Nous avons beaucoup d'études, qui sont surtout des méta-analyses, beaucoup d'études observationnelles. L'un des arguments de la firme était de dire qu'il y avait moins d'événements cardiovasculaires avec le FIRMAGON qu'avec les analogues, ce qui est un élément important compte tenu de la population concernée, qui a souvent des problèmes cardiovasculaires. Ceci a été retrouvé dans une étude mais pas dans l'autre.

Par contre, sur les données d'efficacité, nous n'avons pas de différence significative et ils ont rapporté deux études observationnelles mais qui sont non comparatives, qui confirment

l'efficacité et la tolérance du traitement par FIRMAGON, ce que personne ne discute. Il n'y a pas de comparaison par rapport aux analogues de la GnRH sur une étude qui a été menée aux Pays-Bas.

Une deuxième étude qui a été menée en Allemagne sur 520 patients, dont le critère de jugement était la survie sans progression du PSA et des modifications de la cinétique du PSA, a confirmé l'efficacité et la tolérance, mais là non plus il n'y a aucune comparaison par rapport aux analogues de la GnRH. Globalement, on a une multitude d'études, mais qui ne prouvent pas de façon très robuste la supériorité de FIRMAGON par rapport aux analogues classiques de la GnRH. Pour moi, il faut en rester à l'avis que nous avons donné précédemment, c'est-à-dire un SMR important et ASMR V.

M. le Président.- Ok, c'était notre avis aussi. Y avait-il des commentaires ?

M. le P^r DUFOUR.- Je crois que François avait un commentaire.

M. le P^r GUEYFFIER.- Non, je n'avais pas de commentaire, mais j'avais répondu à la sollicitation de nos chefs de projet sur l'interprétation et le niveau de preuve fourni par les méta-analyses. Il y a effectivement deux approches. Il y a une approche systématique qui reprend toutes les études disponibles, et une approche de données poolées au niveau individuel, mais en termes de niveau de preuve, comme cela a déjà été dit, il n'y a pas d'élément nouveau fortement assis sur des données de type approche hypothético-déductive qui permette de modifier les conclusions portées antérieurement.

M. le Président.- Ok. Y a-t-il d'autres commentaires ? Nous votons sur le maintien ou non de l'avis antérieur, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 16 voix

(La commission s'exprime en faveur d'un maintien du SMR important et de l'ASMR V.)

M. le Président.- Nous adoptons sur table.