



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 mars 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. ZYKADIA – Réévaluation SMR et ASMR

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le présent examen concerne la réévaluation de ZYKADIA céritinib à la posologie de 150 milligrammes, en gélule. C'est un inhibiteur de tyrosine kinase. C'est un médicament inscrit sur la liste de la Sécurité sociale et agréé aux collectivités. La réévaluation porte sur l'indication en monothérapie et indiquée dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, avancé, avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK+) chez les adultes préalablement traités par crizotinib.

En ce qui concerne l'examen initial, dans son avis du 7 octobre 2015, la Commission avait évalué ce traitement sur la base de données de l'étude non comparative, une étude de phase 1, ASCEND-1, et une étude de phase 2, ASCEND-2.

La Commission avait octroyé à ZYKADIA un service médical rendu important et, dans l'attente des résultats de l'étude comparative *versus* la chimiothérapie en troisième ligne, ASCEND-5, une amélioration du service médical rendu de niveau IV. Pour rappel, ZYKADIA était le deuxième ITK ayant été disponible pour les patients avec le cancer bronchique non à petites cellules ALK+ et avait été développé de façon concomitante au premier ITK disponible, donc le crizotinib de nom de marques Xalkori. ZYKADIA est aussi depuis indiqué en première ligne de traitement pour les patients ALK+ depuis 2017.

Le laboratoire, pour cette réévaluation, ne revendique pas de changement par rapport aux conclusions initiales, soit un SMR important, une ASMR de niveau IV et pas d'ISP. Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation ont été quatre études. Les données de l'étude d'attente de phase III, randomisée, ouverte et multicentrique ASCEND-5 et trois études non-comparatives dont les données sont données dans le dossier à titre informatif, les données de suivi de l'étude ASCEND-2 de phase II et deux études de phase II ASCEND-7 qui est ouverte, multicentrique, et qui étudie les patients ALK+ ayant des métastases cérébrales ou leptoméningées ou l'étude de l'ASCEND-9 qui est une étude de phase II ouverte et multicentrique évaluant l'activité du céritinib chez les patients japonais ALK+ ayant progressé après un traitement par alectinib. Ce sont les nouvelles séquences thérapeutiques.

Pour présenter très brièvement, je vais laisser M. Dufour parler pour peut-être gagner du temps.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Vous pouvez y aller.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je présente très brièvement. La réévaluation de ZYKADIA repose principalement sur l'étude comparative ASCEND-5 *versus* une monochimiothérapie par docétaxel ou pemetrexed. Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité ouverte, randomisée, de ratio 1/1, stratifiée selon le statut de performance de l'OMS et selon la présence de métastases à l'examen. Elle est multicentrique.

Un total de 231 patients atteints ont été inclus dans l'analyse en population ITT, donc 115 et 116 patients dans chaque groupe, donc 115 patients dans le groupe de Céritinib.

Pour le résultat principal, c'est la survie sans progression évaluée par un comité d'évaluation indépendant qui a été le critère de jugement principal. La durée de suivi médiane était de 16,5 mois, de la randomisation jusqu'à la date d'analyse. La médiane de survie sans progression était de 5,4 mois dans le groupe traité par Céritinib et de 1,6 mois dans le groupe traité par la chimiothérapie, soit un gain absolu de 3,8 mois en faveur du groupe traité par le Céritinib avec un Hazard ratio de 0,49, un intervalle de confiance de 0,36 à 0,67 pour un p inférieur à 0,001.

Les critères de jugement secondaires qui est le suivi global n'étaient pas statistiquement significatifs lors des deux analyses, parce qu'une première analyse intermédiaire portait sur le résultat de critère de jugement principal et une deuxième analyse intermédiaire fondée en 2019, seulement sur le critère de jugement secondaire. Les autres critères secondaires sont purement exploratoires et ne sont pas démonstratifs.

Concernant la qualité de vie, son évaluation fait partie des critères exploratoires et aucune conclusion ne peut être retenue. En termes de tolérance, la principale toxicité révélée était de l'ordre intestinal, hépatique et de troubles généraux chez près de 70 % des patients.

Je donne la parole à M. Dufour.

Patrick Dufour, membre de la CT. - Concernant la discussion qu'il y a eu sur ce dossier, d'abord, quand nous l'avons vu en 2015, nous avions donné un SMR important et ASMR IV, et nous avons demandé les résultats de l'étude comparative, puisque c'était sur une étude non comparative. Cette étude comparative, ils l'ont fournie. C'est l'étude ASCEND-5 qui retrouve dans les chiffres ce qui a été donné dans l'étude ASCEND-2, mais avec un taux qui est significatif en ce qui concerne la survie sans progression.

Par contre, pour la survie globale, ce n'est pas très net. Ceci dit, cette comparaison a été faite par rapport à la chimiothérapie, parce qu'à l'époque, c'était comme cela que ça se passait. Mais maintenant, la question qui se pose, c'est qu'il y a eu d'autres ITK. Il y a 5 ITK actuellement disponibles. Est-ce que franchement, la bonne comparaison, c'est par rapport à la chimiothérapie à ce stade de l'évolution ou c'est plutôt avec un autre ITK ? Sachant que dans les recommandations, la chimiothérapie est actuellement proposée en cas d'échec de l'ensemble des ITK. C'est là qu'est revenue la discussion de savoir : faut-il garder exactement le même positionnement en termes de SMR et d'ASMR par rapport à cela ? C'est une question qui est presque philosophique de la politique de la Commission.

Face à cela, nous avons deux positions qui, pour moi, sont diamétralement opposées. J'en ai une que je préfère, mais enfin bon, je vous donne quand même les deux.

L'une des possibilités, c'est d'en rester à un SMR important avec un ASMR V dans la stratégie, en raison du manque de données par rapport aux autres ITK, en précisant que la stratégie est basée d'abord sur les différents ITK et selon une rotation ou bien sur des données moléculaires. Les stratégies sont différentes entre ce qui est donné dans le référentiel Auvergne Rhône-Alpes de celui de l'ESMO et le référentiel américain. Enfin, cela revient à faire

des rotations plus ou moins sophistiquées. L'ensemble des patients bénéficie des ITK et la chimiothérapie n'est qu'à la fin de ce parcours-là.

L'autre possibilité, c'est de rester très dogmatique et de dire : le comparateur, ce n'est pas ça et donc c'est un SMR insuffisant. Moi, cela me paraît très sévère et j'étais plutôt d'avis de dégrader l'ASMR. Mettre en insuffisant le ZYKADIA me gêne un peu quelque part pour des gens qui ne l'ont jamais eu. Moi, j'étais plutôt partisan de faire un SMR important, parce que le produit est important et une ASMR V dans la stratégie, sans élément de comparaison.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Cela paraît raisonnable. Serge, un commentaire.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, je rejoins tout à fait Patrick. En fait, l'ALK, c'est peu fréquent et il y a une profusion de molécules. Actuellement, celle qui est préférée en première ligne, c'est l'alectinib. Après, quand il y a une résistance qui apparaît, c'est une stratégie un peu comme les antibiotiques. Je vous ai mis dans les commentaires un genre de tableau avec des colonnes. Alors, la colonne céritinib, c'est la deuxième à partir de la gauche. Plus c'est bleu clair, plus c'est sensible et plus c'est bleu foncé, plus c'est résistant. Nous voyons qu'il n'y a pas de *pattern* bien net, sauf que le plus à droite est le plus sensible. En gros, je pense que c'est tout à fait pertinent de garder ce médicament et de le traiter un peu comme le premier dans la classe qui était le crizotinib. Je rejoins la proposition de Patrick qui est de ne pas l'exclure, parce que sinon, à ce moment-là, il faut exclure le crizotinib et la comparaison vis-à-vis de la chimio est expliquée par l'historicité du développement.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Exactement.

Françoise Degos, la vice-présidente.- D'accord. Merci, Serge. Ce tableau est très bien. Pas d'autres questions ? Nous allons donc pouvoir passer au vote. La firme demande un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISH. D'après ce que nos deux intervenants en pensent, ce serait plutôt pour un ASMR V. Nous allons passer au vote.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Excusez-moi. Juste l'indication, c'était en deuxième ligne après crizotinib, mais de façon très spécifique ou non spécifié ?

Le Chef de Projet pour la HAS.- Ce n'est pas spécifié.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Sachant qu'actuellement, la première ligne, c'est l'alectinib.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Justement, parce qu'il semblait me souvenir que c'était après crizotinib. Non, c'est un faux souvenir de ma part.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Non, ce n'est pas tout à fait un faux souvenir, mais la phrase est un peu ambiguë. C'est préalablement traité par crizotinib. Cela ne veut pas dire qu'il l'a eu en première ou en deuxième ligne.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Maintenant, tout ça est caduc.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est caduc. Je suis d'accord avec Serge. Je crois que l'on ne peut pas exclure le ZYKADIA. Très clairement, cela ne paraît pas raisonnable.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Clairement, mais dans cette indication spécifique, après crizotinib, cela laisse la possibilité de laisser une ASMR IV.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En fait, maintenant, ce n'est plus du tout d'abord alectinib, puis crizotinib. C'est alectinib et, quand il y a une résistance, on essaie soit par la biopsie liquide, soit par la rebiopsie tumorale, d'avoir « l'antibiogramme ».

Françoise Degos, la vice-présidente.- Tumorogramme.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est historique comme indication, finalement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Absolument.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Elisabeth et Mathilde, êtes-vous prêtes ?

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons chaque item ou l'alignement.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Il n'y a pas d'alignement. ISP, SMR et ASMR.

Serge Kouzan, membre de la CT.- L'ASMR, on le met dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Elisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 14 voix pour une absence d'ISP, 14 voix pour un SMR important et 14 voix pour une ASMR de niveau V.

Sarah Kone, pour la HAS.- Le chef de projet vous demande si vous adoptez sur table.

Françoise Degos, la vice-présidente.- Oui.