



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 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.

Seul l'avis d

atoire

1. LYNPARZA – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous voyons aujourd’hui LYNPARZA, qui est l’olaparib, dans le cadre d’une extension d’indication dans le cancer de la prostate. Il est administré en monothérapie dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2, que cette mutation soit germinale, somatique ou les deux à la fois, chez des patients qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

L’olaparib, le LYNPARZA, est un inhibiteur de l’enzyme du PARP, donc poly (ADP-ribose) polymérase, qui a déjà fait l’objet d’évaluations multiples par la commission, notamment dans le cancer de l’ovaire en 2015 et 2019, puisqu’il avait le traitement d’entretien en deuxième et en première ligne, ainsi que dans le cancer du sein en 2019. Vous avez vu récemment en 2020 dans le cancer du pancréas.

L’indication que nous examinons aujourd’hui concerne des patients à la fois en échec à une castration généralement par analogue de GnRH, donc en bloc au niveau hypophysaire, et également en échec à un traitement hormonal de nouvelle génération, c’est-à-dire l’acétate d’abiratérone, donc le ZYTIGA, ou bien l’enzalutamide, qui est le XTANDI.

Le dossier fourni par la firme AstraZeneca repose principalement sur les résultats d’une étude pivot nommée PROFOUND, une étude de phase 3 ouverte, randomisée, qui a comparé l’olaparib administré par voie orale à 600 milligrammes par jour, qui se présente en comprimés, versus l’un des deux traitements laissés au choix de l’investigateur, l’abiratérone ou l’enzalutamide.

Le rationnel de remplacer une hormonothérapie de deuxième génération par une autre, puisque c’est le cas dans cet essai, est fondé par la cible différente entre ces deux molécules. En effet, l’abiratérone inhibe l’enzyme CYP17 nécessaire à la biosynthèse des androgènes, alors que l’enzalutamide inhibe la liaison des androgènes à leurs récepteurs. Ce sont donc deux niveaux de blocage différents, dans une pathologie censée être hormonosensible, puisque le cancer de la prostate est hormonosensible. On essaie d’abord par le blocage hypophysaire par analogue, et quand cela ne marche pas on passe à cette nouvelle hormonothérapie.

La population de l’étude a compté 387 patients, qui étaient répartis en 2 cohortes, la cohorte A et la cohorte B. La cohorte A a inclus des patients avec l’une des trois mutations suivantes : BRCA1, BRCA2 ou la mutation ATM. Cette cohorte comptait 245 patients parmi les 387 de l’étude totale.

La cohorte B a inclus des patients avec d’autres mutations que l’on ne connaît pas trop, dans le sens où l’on n’a pas d’indication ni de traitement dédié à ces mutations, notamment les mutations CDK12 et PALB2.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression radiologique, uniquement dans la cohorte A, donc tout le protocole était fondé un peu sur la cohorte A.

Il y avait également 4 critères secondaires hiérarchisés, qui étaient analysés à la suite de la supériorité sur le critère SSP radiologique. Ces 4 critères étaient les suivants. Le premier était le taux de réponse objectif au niveau de la cohorte A. Le deuxième critère hiérarchisé était la survie sans progression radiographique au sein des cohortes A + B, donc la population globale de l'étude. Le troisième critère hiérarchisé était le délai entre la randomisation et la progression de la douleur au sein de la cohorte A. Le dernier critère hiérarchisé était la survie globale, et elle concerne uniquement la cohorte A.

Pour ce dossier, la firme sollicite un SMR important, une ASMR de niveau III versus l'hormonothérapie de nouvelle génération, donc les comparateurs de l'étude. Elle ne réclame pas d'ISP. Je vais laisser la parole à notre référent, Patrick Dufour, pour la présentation des résultats et la place éventuelle de ce produit dans la stratégie thérapeutique.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Merci. Je ne vais pas reprendre le design, qui a été très bien décrit par notre chef de projet. Simplement, pour rappel, cette mutation n'est pas fréquente dans le cancer de la prostate, puisque c'est environ 8 % à 15 %.

Le critère de jugement principal, je le rappelle, portait sur la cohorte A, celle pour laquelle trois mutations étaient identifiées, BRCA1, BRCA2 et ATM en sachant que dans la demande il n'y a pas ATM. Il y avait une augmentation de la survie sans progression radiologique, qui était passée de 3,5 à 7,4 mois, soit un gain absolu de 3,8 mois, qui est significatif et cliniquement pertinent.

Dans les critères de jugement secondaires, il y avait la survie globale pour la cohorte A, et les résultats de l'analyse finale montrent un gain significatif, puisque la survie globale est passée de 14,5 à 20 mois, ce qui fait un gain absolu de 5,5 mois. Ce qu'il est important de savoir, c'est que les patients qui étaient dans le bras dit contrôle avaient la possibilité d'un cross-over et que ceci a été le cas dans 80 % des cas, ce qui augmente la pertinence de ce gain en survie globale.

Ils ont quand même donné les résultats de la population globale, cohorte A + B, qui montrent une survie sans progression radiologique de 3,5 à 5,8 mois, donc de 2,3 mois. Ce qui m'a paru également intéressant est le taux de réponse, bien que l'on s'y attarde assez peu. Lorsque l'on dit que l'on peut rattraper une hormonothérapie qui ne marche pas par l'autre, le taux de réponse en cas d'alternance des deux est de 2 %, alors qu'avec l'olaparib nous étions à 30 %.

On ne peut pas faire grand-chose des données de qualité de vie parce que c'est une étude ouverte. En termes de tolérance, nous retrouvons les problèmes habituels de l'olaparib. Il y a quand même des événements indésirables qui ne sont pas négligeables, puisqu'en ce qui concerne ceux de grade supérieur ou égal à 3, il y en a 50,8 % versus 37,7 %. Il y a également plus d'arrêts du traitement et de réductions de dose dans le bras LYNPARZA. Il y a également un peu plus de problèmes cardiovasculaires dans le bras LYNPARZA.

En synthèse, il s'agit d'une étude randomisée avec des critères d'inclusion et d'exclusion qui sont clairs. Elle montre un gain significatif et cliniquement pertinent de la survie sans

progression dans la cohorte A, avec +3,8 mois, et aussi de la survie globale, avec +5,5 mois. Ce gain est d'autant plus significatif que 80 % des patients du groupe contrôle ont reçu du LYNPARZA lors de leur progression.

La tolérance est conforme à celle qui est connue, mais elle n'est pas négligeable.

J'ai noté des faiblesses dans cette étude. La première est que deux tiers des patients avaient déjà reçu une chimiothérapie avant d'être inclus, ce qui n'est pas négligeable. Dans le bras contrôle, les patients évolutifs sous une hormonothérapie de nouvelle génération qui avaient démontré son efficacité, puisqu'ils étaient évolutifs, ont poursuivi avec une alternance. Le comité de projet a bien donné les raisons de cette alternance, mais les résultats montrent que cette alternance n'a pas une grande efficacité.

Enfin, chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie, qui représentent un tiers des patients, le comparateur logique aurait été le Docétaxel, mais le gain a été observé à la fois dans les études en sous-groupes et à la fois chez des patients qui ont reçu ou non des taxanes.

Il n'y a pas d'étude comparant le LYNPARZA à la chimiothérapie en cas de progression après une hormonothérapie de nouvelle génération chez des patients qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie. En revanche, plusieurs études font état de résistances croisées entre taxanes et hormonothérapie de nouvelle génération.

Le quatrième élément qui pose problème est que dans la cohorte A, les patients inclus sont porteurs de mutations BRCA1/2, qu'elles soient somatiques ou germinales, mais aussi d'ATM, ce qui n'est pas le cas du libellé plus restreint de la demande d'extension. Une étude en sous-groupe a été effectuée, mais par définition elle est exploratoire. Elle montre que dans cette sous-population ATM, il ne semble pas y avoir de gain significatif. Enfin, les données de qualité de vie sont exploratoires et difficiles à interpréter compte tenu du caractère ouvert de l'étude.

En conclusion, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et évolutif sous une hormonothérapie de nouvelle génération et porteurs d'une mutation BRCA1/2, le LYNPARZA permet une augmentation cliniquement pertinente de 3,8 mois de la survie sans progression et de 5,5 mois de la survie globale, mais la toxicité n'est pas négligeable et il n'y a pas de comparaison par rapport au Docétaxel dans cette situation.

Pour moi, le SMR est important. Il s'agit d'un médicament innovant dans le cancer de la prostate qui a démontré son efficacité sur la survie sans progression. L'ASMR est pour moi plutôt de niveau IV que de niveau III comme demandé par le laboratoire, compte tenu de la toxicité, de l'absence de données robustes sur la qualité de vie, du design de l'étude qui ne permet pas d'évaluer de façon robuste l'efficacité par rapport au Docétaxel, et du fait que la cohorte A est plus large que celle de l'extension d'indication. Je ne trouve pas qu'il y ait d'ISP parce qu'il n'y a pas de modification du parcours de soins ou d'amélioration de la qualité de vie, et ce malgré une augmentation de l'efficacité, qui est sujette à caution compte tenu du choix du comparateur.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick, c'est clair. Nous avons deux questions, Hugues et Julien.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Quand tu parles de survie sans progression, Patrick, dans l'étude c'est une survie sans progression radiologique.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Du coup, j'ai une question naïve qu'aurait posée Jacques Birgé en son temps. Y a-t-il une bonne corrélation, dans le cancer de la prostate, entre la survie sans progression radiologique et la survie sans progression clinique ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je ne peux pas répondre à cette question. Peut-être que Julien peut, mais je ne peux pas répondre à cette question. A priori je pense que cela devrait être logique, mais je n'ai pas les arguments pour répondre à cela.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Julien, tu essaies de répondre et tu poses ta question.

Julien Peron, membre de la CT.- En fait, ce n'est pas évident. Là où je peux répondre assez facilement, c'est sur la corrélation entre la survie sans progression radiologique et la survie globale, où il y a eu pas mal d'études. J'avoue que je n'ai pas la connaissance d'études spécifiques qui essaient de corréler la survie sans progression radiologique et la survie sans progression clinique. Néanmoins, il est clair que la survie sans progression radiologique est bien meilleure, en tout cas au niveau de la corrélation individuelle, que ce qui a pu être utilisé par le passé, à savoir la survie sans progression PSA. C'est donc mieux. Le problème de la survie sans progression clinique, c'est que tous les patients n'étant pas symptomatiques de leurs métastases, principalement osseuses, c'est un critère qui ne sera pas disponible chez la majorité des patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci. Quelle était ta question ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je rejoins à 100 % la critique à mon avis principale de l'étude, qui est le choix du comparateur qui a clairement été choisi pour être un placebo toxique, un placebo amélioré. Après, ils ont démontré que cela faisait mieux et il y a un bénéfice en survie globale, donc je ne nie pas l'intérêt de la molécule, loin de là.

Du coup, ma question est la suivante. Dans le libellé de l'ASMR, à quoi le comparerions-nous ? Je suis presque un peu gêné par le fait de dire que nous avons une ASMR IV, et je rejoins l'évaluation à IV, par rapport à un traitement qui du coup est cher, même si nous ne parlons pas de prix, et qui est plutôt un mauvais comparateur même s'il était acceptable parce qu'au moment de l'initiation de cette étude, on n'était pas bien sûr de quelle était la meilleure stratégie avec les différentes molécules disponibles, et le rechallenge était clairement une question. Néanmoins, c'est une ASMR IV par rapport à quoi ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Pour moi, c'est par rapport au comparateur qui a été utilisé dans l'étude et nous ne pouvons pas dire autre chose. Nous n'avons pas d'élément pour le grader par rapport au Docétaxel, puisque nous n'avons pas de données. Je le mettrais en IV par rapport à l'hormonothérapie de nouvelle génération.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Ensuite, nous avons François Gueyffier puis Sylvie Chevret.

François Gueyffier, membre de la CT.- J'ai vu qu'ils autorisaient les cross-overs et il y en a un certain nombre. Quand on les prend en compte, est-ce que cela augmente l'efficacité du traitement ? Est-ce que cette manipulation a été faite ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Sur l'efficacité, non. C'est sur la survie globale que cela change les choses. Déjà, quand on regarde les taux de réponse, l'olaparib est plus efficace que l'alternance des hormonothérapies puisque le taux de réponse est de 33 % pour l'olaparib et de 2 % pour l'hormonothérapie de nouvelle génération en faisant une rotation entre les deux.

Sur le plan de la survie sans progression cela n'influe pas puisque le cross-over se passe après la progression. Par contre, cela influe sur la survie globale, et le fait que l'on garde une survie globale significative est un élément fort pour l'olaparib dans ce cas particulier.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je reviens sur le critère de jugement. En fait, on a besoin d'avoir des éléments radiologiques pour évaluer ce critère. Avons-nous des informations sur le nombre d'individus qui n'ont pas eu d'examen au cours du suivi dans la mesure où c'est un essai en ouvert ? Y a-t-il eu des différences sur les rythmes de réalisation de ces examens radiologiques ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Ta question porte sur la surveillance, en quelque sorte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si le critère est défini par une progression radiologique, il faut une radio. Non ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est défini dans le protocole sur la fréquence des examens.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Avons-nous une idée du fait que cela ait été compliant ou qu'il y ait eu plus de radios faites dans le bras contrôle parce qu'on avait peur qu'ils progressent ? Cela pourrait expliquer pourquoi il y a une différence après.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je comprends bien, mais je n'ai pas la réponse là-dessus. Je ne l'ai pas vu ni dans le protocole ni dans la publication.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux ajouter un petit mot à ce sujet, il était prévu un suivi régulier pour les patients, et quand il y avait une image radiologique, que ce soit par TDM ou scanner, il fallait faire dans les six semaines qui suivent une scintigraphie osseuse pour confirmer. Il y avait donc cette obligation dans le protocole.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- L'expérience montre que cela peut être prévu sans problème dans le protocole mais que cela peut être fait différemment dans les deux bras. C'est cela, ma question.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous avons toujours des difficultés à avoir des résultats sur les compliances.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, c'est ennuyeux dans la mesure où cela définit le critère de jugement principal.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je sais bien, mais nous n'avons pas la compliance non plus sur la prise de l'olaparib.

Julien Peron, membre de la CT.- Une petite remarque un peu rassurante là-dessus, c'est que dans cette étude les évaluations étaient prévues de façon très rapprochée, plus que ce qui est réalisé de façon commune en pratique, puisque si je ne me trompe pas c'était tous les deux mois. Du coup, il est peu probable que des gens aient décidé qu'ils refuseraient de faire des évaluations comme cela était recommandé dans le protocole. Néanmoins, je n'ai pas vu les chiffres de compliance.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Ils n'y sont pas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons faire avec. Il n'y a pas d'autre question ? Vous nous rappelez ce qu'ils demandent ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ils demandent un SMR important une ASMR III par rapport à l'hormonothérapie de nouvelle génération et pas d'ISP.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Patrick pense que c'est plutôt IV.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Alors, Elisabeth.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, 20 voix pour un SMR important, 19 voix pour une ASMR IV et 1 voix pour une ASMR III.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc une ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie, le comparateur de l'étude.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pouvons-nous l'adopter sur table, si vous êtes d'accord ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui.

(La commission n'exprime aucune objection.)

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est par rapport à une hormonothérapie ultérieure. Ce n'est pas en deuxième ligne. Nous sommes en troisième ligne, là.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'est en troisième ligne.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous le mettrons bien dans la stratégie thérapeutique.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce n'est pas en stratégie ? Excusez-moi, ce qui justifie que ce ne soit pas une ASMR III alors qu'il y a un avantage en survie est que le comparateur n'est pas forcément pertinent, donc c'est plutôt en stratégie, non ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Cela peut être en stratégie, oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut nous le dire, par contre.

Julien Peron, membre de la CT.- J'y serais favorable. C'était un peu le sens de ma question de tout à l'heure.

Patrick Dufour, membre de la CT.- L'étude est vis-à-vis d'un comparateur, nous nous prononçons par rapport à cela. Nous ne savons pas ce que cela donnerait pour le Docétaxel. Peut-être que c'est mieux, peut-être que c'est moins bien. Nous n'en savons rien.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, mais c'est une critique de l'étude, justement.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est une critique de l'étude, oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous restons donc sur un IV par rapport au comparateur de l'étude.

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