



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 mai 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. LYNPARZA – Audition – Extension d’indication

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

(Les représentants de l’industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Merci aux représentants d’ASTRAZENECA et à Monsieur Neuzillet de vous être libérés pour cette audition. Nous allons commencer par une présentation de LYNPARZA par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons quinze minutes pour votre présentation puis dix minutes d’échange entre vous et la CT.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire sollicite une audition suite à l’avis de la commission qui a été rendu le 24 mars 2021 à propos d’une demande d’inscription sur les deux listes, sécurité sociale et collectivités, pour la spécialité LYNPARZA à base d’olaparib, dans l’indication traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2, que cette mutation soit germinale et/ou somatique, et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

Le dossier reposait sur les données d’une étude nommée PROfound, de phase 3, ouverte, randomisée versus enzalutamide ou acétate d’abiraterone administré selon le choix de l’investigateur. La population globale de l’étude était constituée de 258 patients dans le groupe olaparib et de 131 patients dans le groupe comparateur.

Le protocole de l’étude prévoyait un recrutement selon deux cohortes, une cohorte A et une cohorte B. La cohorte A a compté 145 patients. Elle a inclus les patients avec la mutation BRCA1 et/ou 2 ou bien la mutation ATM. La cohorte B a inclus 142 patients et a concerné d’autres mutations.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans progression radiologique pour la cohorte A, donc tout était concentré sur la cohorte A. Le protocole prévoyait qu’en cas de supériorité sur ce critère principal, on allait analyser 4 critères secondaires hiérarchisés et testés selon la séquence suivante :

- le taux de réponse objective au sein de la cohorte A ;
- la survie sans progression radiographique au sein de la cohorte A+B ;
- le délai entre la randomisation et la progression de la douleur au sein de la cohorte A ;
- la survie globale au sein de la cohorte A.

En termes de résultats, il y a eu une démonstration sur ces 4 critères plus le critère principal, notamment sur la survie sans progression radiologique, qui était le critère principal, qui a été améliorée de +3,8 mois. On a noté 7,39 mois dans le groupe expérimental versus 3,55 dans le groupe comparateur. Pour la survie globale, il y a eu une amélioration de 4,4 mois avec une survie globale de 19,09 mois pour le groupe expérimental, versus 14,69 mois dans le groupe

comparateur. La qualité de vie n'a pas été intégrée dans les critères hiérarchisés de l'étude. Il s'agit d'une étude ouverte, donc aucune conclusion sur ce critère ne peut être retenue.

Si nous revenons maintenant au libellé de l'AMM qui est présenté, celui-ci ne prend pas les 3 mutations que je vous ai citées, les mutations BRCA1/2 ou ATM. Il est focalisé uniquement sur deux mutations, BRCA1 et 2, avec exclusion du sous-groupe avec la mutation ATM. Cette analyse, qui concerne donc la population de l'AMM, est une analyse post hoc et donc purement exploratoire, et la quantité d'effet dans ce contexte est difficile à estimer.

Par ailleurs, la cohorte A de l'étude PROfound a inclus environ un tiers des patients prétraités par docétaxel seul. Faute de données, nous ne connaissons pas l'apport de l'olaparib vis-à-vis du docétaxel à cette ligne de traitement chez les patients éligibles à cette chimiothérapie. En effet, à cette ligne de traitement, on a le choix entre l'hormonothérapie de nouvelle génération, l'une des deux que nous avons citées, ou la mise en place d'une chimiothérapie à base de docétaxel.

En termes de tolérance, l'incidence des arrêts de traitement pour événement indésirable a concerné 19,9 % du groupe olaparib et 8,5 % du groupe comparateur. Les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 ont été rapportés chez 32 % des patients du groupe olaparib et chez 40 % du groupe comparateur. Nous avons noté que l'anémie était le seul événement indésirable de grade supérieur ou égal à 3 à avoir été rapporté avec une fréquence de plus de 5 %, avec une incidence totale de 22,7 % dans le groupe olaparib et de 5,4 % dans le groupe comparateur.

Prenant en compte toutes ces données et les limites, la commission a conclu à un SMR important pour la spécialité olaparib pour cette indication, et a conclu à une ASMR de niveau IV par rapport au groupe comparateur, c'est-à-dire l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratéron. La commission n'a pas attribué d'ISP à la spécialité. Voilà les données résumées du dossier.

Pierre Cochat, le Président. Très bien, merci. La parole est à ASTRAZENECA.

Aymeric Tetafort. - Bonjour à tous. Merci beaucoup de nous donner l'opportunité de revenir sur l'évaluation d'olaparib dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Je suis Aymeric Tetafort, responsable du pôle accès au marché oncologie chez ASTRAZENECA. Je suis accompagné d'Aurélien Nouschi, chef de projet médical en onco-urologie. Nous avons également avec nous le Professeur Neuzillet, qui nous accompagne en tant qu'expert clinicien.

Il s'agit là de la sixième indication de LYNPARZA depuis son introduction sur le territoire français en 2014, et la première dans le cancer de la prostate métastatique. Comme cela a été rappelé par le chef de projet il y a quelques minutes, la commission de transparence a reconnu, dans son avis du 24 mars dernier, qu'olaparib apportait un progrès thérapeutique matérialisé par l'octroi d'un SMR important et d'un niveau d'amélioration du service médical rendu considéré comme mineur par rapport à l'hormonothérapie de nouvelle génération.

Au-delà du positionnement dans la stratégie thérapeutique, qui a fait l'objet d'un commentaire écrit de notre part pour lequel nous souhaitons un alignement de la position dans la stratégie thérapeutique de LYNPARZA par rapport au périmètre de remboursement,

nous souhaitons revenir principalement sur les éléments de valeur clinique qui nous amènent à soutenir que le niveau d'amélioration du service médical rendu par olaparib dans cette population serait considéré comme modéré par rapport à une hormonothérapie de nouvelle génération, soit une ASMR de niveau III. Pour cela, nous allons revenir brièvement sur les éléments de valeur clinique suivants, à savoir :

- le besoin médical important et insuffisamment couvert dans une population présentant une mutation BRCA, dans laquelle il est nécessaire d'apporter des alternatives thérapeutiques adaptées permettant un gain en survie globale ;
- la qualité du design de l'étude PROfound, étude de phase 3 pivot, et par conséquent la qualité de sa démonstration en termes de bénéfice de l'olaparib ;
- les éléments de supériorité d'olaparib en termes de bénéfice clinique, notamment en termes de survie sans progression radiologique et en termes de gain en survie globale, où une réduction du risque de décès de 30 % a été observée dans l'étude.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Neuzillet, qui va revenir brièvement sur ces différents éléments. Je vous remercie.

Yann Neuzillet.- Bonjour à tous. Merci pour cette introduction. En bref préambule, je pense qu'il est impératif de rappeler le contexte pathologique et la population.

Dans la population des cancers de la prostate résistants à la castration et métastatiques, la population des patients mutés BRCA1/2 représente une population limitée, très bien définie, dont la prévalence est stable, d'environ 14 %. En ligne avec les données de la littérature, nous savons que cette population présente des formes de cancer plus agressives et plus avancées dès le diagnostic, le tout dans un contexte familial de patients qui sont généralement confrontés à des deuils à répétition de patientes atteintes de cancer du sein et de l'ovaire, et d'hommes atteints de cancer de la prostate.

Vous connaissez le mécanisme d'action de la mutation de BRCA, qui va favoriser les altérations du génome, et donc faciliter l'échappement aux différentes thérapies dont nous disposons, qui sont limitées. Vous connaissez l'agressivité du cancer de la prostate dans cette population et leur espérance de vie est, de fait, dégradée. Quand on regarde la courbe apportée en illustration à droite de la diapositive, on voit bien que la courbe des BRCA, qui est en rouge, est inférieure à la courbe des patients non mutés qui est en bleu, et ce n'est qu'un exemple parmi beaucoup d'autres courbes.

Avant l'arrivée de l'olaparib, les mutations étaient vraiment synonymes, pour ces patients, d'un pronostic sombre et d'un fardeau. Aujourd'hui, par chance, elles représentent une première cible personnalisée qui démontre un intérêt clinique dans le traitement du cancer. C'est donc désormais une opportunité thérapeutique, là où il y avait avant une pénalisation de ces patients.

La diapositive suivante vous rappelle brièvement le concept de l'étude. Le but est de répondre aux remarques formulées par la commission quant à la méthodologie. Pour rappel, la cohorte

principale de l'étude, la cohorte A, a inclus des patients mutés BRCA1/2 et des patients mutés pour ATM. L'étude comparait l'olaparib aux HTNG. Le chef de projet l'a rappelé.

Nous souhaitions donc revenir sur deux éléments du design que la commission a soulevés, et qui possiblement peuvent avoir un impact sur la perception qu'elle s'est faite de la taille de l'effet. Le premier élément est la population qui a été plus large que celle de l'AMM, et le second est le choix du comparateur.

Passons à la diapositive suivante concernant ce premier point. Il est utile de rappeler l'évolution de la connaissance médicale qui a amené à préciser cette population de l'AMM. La cohorte principale de l'étude, la cohorte A qui incluait des mutations de BRCA1/2 et d'ATM, a été construite en ligne avec les connaissances de 2015 suite à l'étude TOPARP-A, où les deux mutations des gènes de réparation de l'ADN les plus fréquentes, ATM et BRCA1/2, avaient un rationnel pour être étudiées de manière thérapeutique avec des inhibiteurs de PARP.

Dans un premier temps, il faut souligner que l'étude est positive. C'est-à-dire que dans cette cohorte A dans son ensemble, ATM et BRCA, les inhibiteurs de PARP ont apporté un bénéfice sur les différents critères de jugement. Nous avons appris par la suite, du fait du progrès des connaissances, que l'efficacité des inhibiteurs de PARP chez les patients mutés, uniquement pour ATM, était faible parce qu'il y a besoin d'autres mutations, notamment la mutation d'ATR, pour que la sensibilité aux inhibiteurs de PARP s'exprime dans cette sous-population. De fait, l'AMM exclut à juste titre du champ de l'utilisation de l'olaparib les patients mutés ATM pour cibler spécifiquement son utilisation sur les patients sensibles aux inhibiteurs de PARP, c'est-à-dire les patients BRCA mutés.

Cependant, l'exclusion de ces patients ATM ne remet en aucun cas en question l'effet constaté sur les BRCA mutés, et le résultat est positif dans l'ensemble de la cohorte et par ailleurs confirmé par un test d'interaction statistique concluant. Nous ne cherchons donc pas à rendre positive une étude qui était négative, mais bien à attester de la positivité dans le sous-groupe de l'AMM, celui des BRCA mutés, d'une étude qui était déjà positive dans une cohorte plus large.

Passons à la diapositive suivante pour revenir sur le point soulevé au sujet du comparateur. La HTNG, et c'est vraiment le clinicien qui vous parle, est le comparateur pertinent, loyal et en ligne avec la pratique clinique. Au moment de la conception de l'étude, les HTNG étaient le standard de traitement, au moment du lancement. Clairement, un patient qui était en échec d'une HTNG se voyait proposer l'autre HTNG, et aujourd'hui encore c'est très largement utilisé à ce stade de la maladie. Nous avons des données de vie réelle, avec l'étude PROton citée sur la diapositive, qui le confirment.

En effet, le profil de tolérance et de pénibilité de la chimiothérapie exclut un certain nombre de patients. De fait, le design de PROfound ne privait aucun patient d'un traitement par taxanes. Cela n'aurait pas été un design éthique, et la majorité des patients, pour près de deux tiers, ont reçu une chimiothérapie avant d'être randomisés, et un nombre conséquent en ont encore reçu après avoir été exposés à l'olaparib.

Les chiffres présentés traduisent donc bien la réalité, c'est-à-dire qu'à ce stade la majorité des patients refuse la chimiothérapie en raison des contraintes liées au profil de tolérance, ou ne

sont pas éligibles aux taxanes. C'est pour cela que dans la majorité des cas, nous sommes encore amenés à proposer des HTNG après une HTNG, d'autant que vous le savez, les deux HTNG disponibles, abiratéron et enzalutamide, n'ont pas le même mécanisme d'action, il n'y a donc pas de superposition de l'effet des deux HTNG.

L'olaparib apparaît donc comme une opportunité supplémentaire de traitement. Il ne vise pas à remplacer le docétaxel. Il vise à apporter un outil supplémentaire pour traiter une population spécifique de patients qui ont une mutation de BRCA qui les rend sensibles aux inhibiteurs de PARP.

Je passe à la diapositive suivante pour vraiment illustrer au mieux cette situation clinique, pour bien vous faire intégrer qu'il ne s'agit pas de se comparer à la chimiothérapie. Nous ne nous plaçons pas au même niveau que la chimiothérapie. Un patient qui est en échec d'une HTNG aura toujours le choix d'une HTNG. En revanche, il n'aura accès à la chimiothérapie que s'il y est éligible. C'est pour cela que là, le schéma présenté illustre la décision que l'on prend en pratique clinique quotidienne actuellement, sans LYNPARZA.

Un patient éligible à la chimiothérapie, tant mieux pour lui, se la voit proposer. Il a droit à un outil supplémentaire pour traiter son cancer. Celui qui n'est pas éligible n'a, comme seule possibilité de traitement, que la HTNG. Le patient qui est non éligible a donc la HTNG. Une chimiothérapie faite chez un patient non éligible est une chimiothérapie avec adaptation de dose, et ce sont des chimiothérapies qui donnent des résultats de mauvaise qualité en termes de quantité de vie, tout en dégradant la qualité de vie.

Pour les patients en post-HTNG mais avec LYNPARZA, le patient candidat à la chimiothérapie pourra toujours se la voir proposer, soit avant soit après, c'est une question de séquence. Le patient qui n'est pas candidat à la chimiothérapie, quant à lui, se voit proposer possiblement LYNPARZA, là où il n'avait avant qu'une seule possibilité de traitement. Encore une fois, du point de vue du choix à faire pour le clinicien face à LYNPARZA, on a toujours celui de la HTNG, mais on n'a jamais celui de la chimiothérapie, ce choix se faisant à travers le prisme de la candidature ou non du patient à une chimiothérapie.

Il est vraiment important de comprendre que les patients n'ont pas été privés de chimiothérapie. Ils ont bien reçu le traitement qui était le standard de soin, c'est-à-dire une HTNG, et ceux qui pouvaient recevoir une taxane par la suite n'en ont pas été privés. Ils l'ont reçue ultérieurement ou précédemment. Les comparateurs de LYNPARZA étaient donc loyaux, en c'était bien la HTNG qu'il fallait comparer parce que c'est la réalité de la pratique clinique. Or, le bénéfice de LYNPARZA versus HTNG est aujourd'hui clairement démontré, en termes de survie globale, chez les patients qui présentent des mutations de BRCA1 et 2.

La diapositive suivante revient sur ce bénéfice. Le critère principal a été la survie sans progression radiologique. Quand on regarde spécifiquement le sous-groupe des BRCA, le gain en survie sans progression radiologique s'élève à près de 7 mois, ce qui signifie 7 mois sans risque fracturaire, 7 mois avec potentiellement moins de douleurs puisque comme nous le savons, ce sont les risques fracturaires et les douleurs qui entraînent les décès chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique.

D'ailleurs, cela est confirmé par le cinquième critère de jugement, qui est démontré avec une maturité des données, donc il n'y a pas d'interrogation à ce niveau-là. En effet, la survie globale est augmentée dans la cohorte des BRCA mutés de près de 6 mois, ce qui à cette étape de la maladie correspond à un véritable espoir pour le thérapeute qui va vraiment pouvoir proposer un traitement qui change l'espérance de vie de son patient avec cette molécule.

Nous passons à la diapositive suivante. En tant que clinicien, j'ai apprécié la remarque bienveillante de la commission vis-à-vis des effets indésirables de LYNPARZA. Mis en parallèle de la taille de l'effet, c'est un profil de tolérance qui est parfaitement acceptable. Il suffit de voir celui de la chimiothérapie, qui est bien plus délétère, mais surtout, là où je tiens à rassurer la commission, c'est sur le fait qu'en tant que cliniciens nous sommes habitués à l'olaparib. Comme le rappelait Monsieur Tetafort, c'est un médicament qui est sur le marché depuis maintenant 6 ans, dont nous avons appris les effets indésirables dans le cadre du cancer de l'ovaire et du cancer du sein.

Les trois principaux effets indésirables qui ont été rappelés dans l'étude PROfound, c'est-à-dire l'anémie, les troubles digestifs et la fatigue, sont en pratique très simplement pris en charge, dépistés précocement et traitables facilement, donc je tiens vraiment à témoigner, en tant que clinicien, de la bonne gestion possible de ces effets indésirables contrairement à d'autres thérapies. Je pense principalement aux immunothérapies, où le spectre des complications qui peuvent survenir est beaucoup plus large, et du coup la gestion beaucoup plus imprévisible. Là, nous sommes sur quelque chose qui, en contrepartie du gain de survie, et sans minimiser le profil de tolérance, est tout à fait acceptable du point de vue clinique.

Pour conclure, je voudrais revenir sur le fait que LYNPARZA apporte vraiment une réponse à un besoin médical important pour une population insuffisamment couverte. C'est une population avec un pronostic sombre, ce sont les patients BRCA mutés. Le bénéfice de cette réponse est vraiment objectivement d'une ampleur quantitativement importante, avec 6 mois supplémentaires de survie globale, particulièrement avec cette survie globale qui juge à la fois du prétraitement et du post-traitement par olaparib. Nous avons donc vraiment la séquence thérapeutique entière qui est analysée. C'est donc vraiment une opportunité, pour ces patients, de bénéficier d'un traitement vraiment adapté à leur pathologie.

Pierre Cochat, le Président. - Il vous reste une minute.

Yann Neuzillet. - Je termine, rassurez-vous. Nous avons une optimisation de la prise en charge qui se traduit par une amélioration du pronostic des patients. Je remercie la commission de la transparence d'avoir porté son intention sur ces points cliniques qui nous semblent essentiels.

Gymeric Tetafort. - Merci, Professeur Neuzillet. Cela me permet de conclure et de résumer la situation, brièvement, je l'ai bien compris.

Nous sommes dans un contexte clinique très particulier, dans une population limitée, ciblée, pour laquelle il y a un besoin médical fort de disposer d'alternatives thérapeutiques adaptées, notamment au contexte mutationnel ici présent, avec bien entendu un objectif d'augmenter la survie globale.

C'est dans ce contexte que l'étude PROfound a été développée, afin d'évaluer la supériorité de LYNPARZA par rapport à un comparateur cliniquement pertinent et en ligne avec la pratique clinique. Ce bénéfice a été démontré sur l'ensemble des critères de jugement hiérarchisés, avec notamment un doublement de la survie sans progression radiologique et une réduction du risque de décès de près de 30 % par rapport aux patients du bras comparateur. Cette supériorité est d'autant plus importante dans la sous-population qui est celle de l'AMM et celle du périmètre de remboursement, à savoir chez les patients présentant une mutation BRCA, où l'on observe un gain absolu de 6 mois en survie sans progression radiologique et de 5,7 mois en survie globale, ce qui amène une médiane proche de 20 mois chez les patients traités par olaparib. C'est un bénéfice d'autant plus important quand on sait que 80 % des patients du bras comparateur ont bénéficié d'olaparib par un mécanisme de cross-over.

Enfin, comme l'a rappelé le Professeur Neuzillet, le profil de tolérance est bien connu. LYNPARZA est disponible depuis plus de 6 ans sur le territoire français. Il peut être considéré comme acceptable, car justement anticipable et maîtrisable. Comme l'a rappelé également le Professeur Neuzillet, il est à mettre en regard du bénéfice qu'apporte olaparib, notamment en termes de délai d'apparition de la douleur, mais aussi en termes de gain en survie globale.

Ainsi, et pour conclure, c'est à travers tous ces éléments qu'ASTRAZENECA souhaiterait que le niveau d'amélioration du service médical rendu pour olaparib soit considéré comme modéré par rapport à une hormonothérapie de nouvelle génération. Nous vous remercions pour votre attention et nous restons à votre disposition pour répondre à vos éventuelles questions.

Pierre Cochat, le Président. - Merci. En effet, il y a une première question de Patrick Dufour.

Patrick Dufour, membre de la CT. - Bonjour, et d'abord félicitations au Professeur Neuzillet pour la clarté de son exposé. Nous comprenons tout à fait l'intérêt du LYNPARZA. Nous l'avons déjà vu dans plusieurs autres indications. Nous sommes en accord avec les résultats que vous donnez, que ce soit sur la survie sans progression ou sur la survie globale. Nous avons plus d'interrogations, et vous avez insisté sur cet aspect-là, concernant la problématique de la chimiothérapie.

Je suis également d'accord avec le Professeur Neuzillet quand il dit que la première intention est l'hormonothérapie de nouvelle génération, soit l'une soit l'autre. Il n'y a pas de discussion là-dessus. Par contre, en regardant la population sur laquelle vous avez monté l'étude on s'aperçoit et vous l'avez dit vous-même, qu'environ deux tiers ont des taxanes auparavant. Je n'ai pas l'impression que le fait que les patients aient d'abord des taxanes avant d'avoir une nouvelle hormonothérapie de nouvelle génération quand ils évoluent soit le standard en France. Nous pouvons discuter de la deuxième intention une fois qu'ils ont échappé à cette hormonothérapie, mais ce n'est pas un standard de faire d'abord de la chimiothérapie avant de faire une hormonothérapie de nouvelle génération. Ce serait ma première question.

La deuxième question est la suivante. Une fois qu'ils ont échappé à l'une ou à l'autre, d'après ce que j'ai compris il y a un switch entre les deux et s'agissant de cette hormonothérapie de nouvelle génération qui va être faite dans un deuxième temps, les résultats ne sont pas extraordinaires dans l'étude puisque lorsqu'il y a le switch le taux de réponse est d'environ 2 %. Il y a plus de stabilisations, c'est un fait, mais elles sont relativement brèves. Dans cette

situation après échec d'une première hormonothérapie de nouvelle génération on peut donc se poser la question, pour les patients, de savoir ce que pourrait donner une chimiothérapie d'un taxane, et le standard actuellement est plutôt le docétaxel.

Certes, les toxicités ne sont pas les mêmes, mais quel serait le résultat ? C'est la question qui s'est posée, et pour nous il nous manquait un bras dans votre étude, qui aurait été un bras docétaxel pour voir quel serait l'intérêt potentiel de continuer la même hormonothérapie ou de passer au LYNPARZA avec les résultats qu'il a et qui sont indiscutables par rapport à une hormonothérapie de deuxième intention, ou par rapport au docétaxel. Nous n'avons pas cette réponse et c'est ce qui nous a posé problème dans la valorisation du produit en nous plaçant du côté des patients.

Après, vous dites qu'habituellement, dans la vie courante, on passe d'une première hormonothérapie à une deuxième, c'est-à-dire que l'on change l'abiraterone pour l'enzalutamide ou vice versa. Je suis d'accord avec vous, mais cela ne répond pas à la question de savoir si cette inversion est mieux que de passer à du docétaxel par la suite. Nous n'avons pas cela. Il y a des études qui comparent docétaxel par rapport à une hormonothérapie de nouvelle génération en première intention, avec des résultats relativement voisins mais des toxicités qui ne sont pas les mêmes. Je suis d'accord avec vous mais après nous n'avons pas d'étude vraiment pertinente là-dessus, en tout cas je n'en ai pas vu.

J'aimerais avoir votre avis sur ces deux aspects, à savoir d'une part sur les caractéristiques de la population initiale, puisque deux tiers des patients ont une chimiothérapie avant une hormonothérapie de nouvelle génération alors que je n'ai pas l'impression que ce soit un standard. Deuxièmement, une fois que l'on a un échec à une hormonothérapie de nouvelle génération, avons-nous des données qui montrent que le fait de changer l'hormonothérapie de nouvelle génération fait mieux que du docétaxel ?

Aymeric Tetafort.- Docteur Neuzillet, là-dessus vous souhaitez peut-être apporter un élément d'éclairage.

Yann Neuzillet.- Bien sûr. Vous vous rappelez sûrement qu'en 2015 ont été publiés les résultats de deux études majeures qui ont changé la pratique, STAMPEDE et CHARTED, qui ont démontré l'intérêt d'intensifier l'hormonothérapie chez le patient hormononaïf, donc en tout début de traitement, par l'adjonction de docétaxel.

À partir de 2015 et jusqu'à 2018, voire 2019 vu qu'en France les AMM sont arrivées plus tardivement, les patients qui avaient un cancer de la prostate d'emblée métastatique avec un volume important, comme c'est très souvent le cas des patients BRCA mutés dont nous vous avons rappelé le pronostic particulièrement péjoratif, se voyaient systématiquement proposer, dans la limite où ils y sont éligibles, une chimiothérapie par docétaxel en complément de l'hormonothérapie. Ceci explique le fait qu'il y ait autant de patients qui aient reçu une chimiothérapie avant la résistance à la castration, parce que c'est une étude qui date d'après 2015, une étude contemporaine qui correspond à la réalité clinique d'aujourd'hui.

Pour ce qui est de la problématique de savoir si le traitement par HTNG est supérieur ou non à un traitement par taxanes, je rejoins votre lecture de la littérature. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'étude robuste permettant d'affirmer que l'un est supérieur à l'autre, d'où le fait encore

une fois qu'actuellement c'est le standard proposé en première intention. Tous les patients se voient proposer la HTNG. Cela consisterait à ne pas tenir compte de leur souhait, que de leur « imposer » la chimiothérapie, avec la pénibilité qu'elle a. D'autre part, nous savons que nous ne raisonnons plus, en 2021, en termes de lignes de traitement, de première, deuxième, troisième ligne, mais vraiment en termes de séquence. C'est-à-dire que le traitement, après échappement à une ligne, dépend de ce que le patient a reçu en première ligne. Vous l'avez vu, nous pouvons intensifier maintenant les chimiothérapies par du docétaxel. Nous pouvons l'intensifier par de l'abiratéron, nous pouvons l'intensifier maintenant par des antagonistes du récepteur aux androgènes, l'apalutamide, l'enzalutamide.

Tout cela complexifie énormément la prise en charge. De fait, s'il avait fallu proposer aux patients obligatoirement du docétaxel en 2021, cette étude n'aurait pas d'applicabilité puisque les patients peuvent aujourd'hui avoir eu le docétaxel beaucoup plus précocement dans la prise en charge de leur maladie. Le rechallenge par docétaxel, par contre, et c'est clairement démontré, n'est pas une bonne option pour ces patients. Quand on a eu du docétaxel, c'est vraiment l'ultime recours que de rechallenger. C'est-à-dire que c'est quand on a épuisé toutes les HTNG que l'on rechallenge par docétaxel. J'espère que cela répond à vos interrogations.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Si je peux juste compléter, dans ce que vous dites cela veut dire que ces patients-là ont tous eu une association docétaxel-hormonothérapie de nouvelle génération. Ils n'ont pas eu du docétaxel seul auparavant. Or, ce n'est pas clair dans le dossier.

Yann Neuzillet.- Ils ont reçu, pour deux tiers d'entre eux, du docétaxel, soit en première ligne de résistance à la castration, soit en intensification de l'hormonothérapie initiale, et cela correspond aux chiffres de pratique clinique que l'on observe actuellement, surtout dans cette tranche de 2015 à 2019, parce que bien évidemment maintenant que les HTNG sont possibles pour intensifier l'hormonothérapie, la préférence des patients va de nouveau aller vers les HTNG.

Patrick Dufour, membre de la CT.- C'est dommage que nous n'ayons pas eu cette comparaison. Cela aurait pu aider dans la décision pour les patients de savoir ce qui est le mieux à ce stade de l'évolution telle que présentée dans votre essai. Néanmoins, j'entends les remarques que vous faites, il n'y a pas de problème.

Aymeric Totafort.- Aurélien, tu souhaitais peut-être ajouter un élément sur les données de l'étude PROfound.

Aurélien Nouschi.- Bonjour. Docteur Dufour, sur votre première partie de question, je me permets de compléter par rapport à ce que vous indiquiez. Dans les 65 % de patients qui ont reçu les taxanes avant, dans PROfound, ils pouvaient avoir reçu par exemple une hormonothérapie de nouvelle génération, puis le taxane, puis olaparib. Ils pouvaient donc avoir la séquence dans l'ordre que vous avez évoqué.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, c'est un peu le problème, mais nous n'allons pas y revenir. Je crois que vous avez été clairs dans vos explications, après nous allons en discuter, mais c'est relativement clair dans ce que vous dites.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons une dernière question de Julien Péron.

Julien Péron, membre de la CT.- Elle va être très courte parce qu'elle est vraiment en ligne avec celle de Patrick Dufour. C'est vraiment sur le choix du comparateur. C'est vrai qu'actuellement, en 2021, le fait de choisir une nouvelle hormonothérapie immédiatement après un échec d'hormonothérapie pose vraiment question. Je crois même que les recommandations de l'ESMO se sont spécifiquement prononcées contre, mais effectivement, remis dans le contexte de l'époque, c'est évidemment très différent.

Néanmoins, du coup je retournerais la question. On parle des autres comparateurs possibles, qui étaient le retraitement ou le premier traitement par docétaxel. Il y a éventuellement le CABAZITAXEL qui aurait pu être en question. Du coup, le fait que ce soit le switch d'hormonothérapie qui ait été choisi me fait plutôt vous poser la question de savoir sur quel socle scientifique s'était basé ce choix du comparateur. Il faudrait se remettre dans le contexte de 2015-2016, mais il me semble que les premières études qui s'étaient posé cette question étaient déjà un peu décevantes sur l'efficacité de la rotation d'hormonothérapie de nouvelle génération.

Yann Neuzillet.- L'étude qui a permis d'affirmer que dans l'ordre d'utilisation des hormonothérapies de nouvelle génération il valait mieux privilégier une séquence plutôt qu'une autre, en pratique l'abiratéronne puis les antagonistes du récepteur aux androgènes, versus l'autre séquence, a été publiée uniquement en 2020 dans le Lancet Oncology, avec Shi comme dernier auteur.

Cette étude reste critiquée, en dépit du fait que c'est la seule étude dont nous disposons qui soit de phase 3 avec une randomisation, parce que malgré la randomisation, sur le critère de suivi global les patients n'étaient pas comparables sur l'âge à l'inclusion. Il y avait un groupe à 70 ans et un autre groupe à 77 ans, et le groupe plus âgé de 7 ans était celui des patients qui commençaient par l'enzalutamide, ce qui a pu poser question.

À ce jour, nous avons cette seule étude qui argumente en faveur du fait d'éviter cette utilisation d'une hormonothérapie de nouvelle génération après une hormonothérapie de nouvelle génération, principalement dans la séquence enzalutamide puis acétate d'abiratéronne. En revanche, il n'y a pas d'argument fort, et même pas d'argument tout court, pour empêcher le clinicien de proposer une hormonothérapie par enzalutamide après avoir reçu de l'abiratéronne.

C'est toujours important, on ne prive pas les patients qui peuvent la recevoir de la taxane, et la sur une mesure globale la totalité de l'effet sur la séquence. Malgré le fait que les patients ont reçu de façon comparable des taxanes dans un groupe et dans l'autre, le groupe olaparib et le groupe contrôle, in fine c'est ceux qui ont été exposés à l'olaparib qui ont un bénéfice en survie globale, ce qui démontre bien que l'effet est lié au traitement et pas à son ordre d'utilisation dans la séquence thérapeutique. Un patient qui va pouvoir recevoir la taxane la recevra, donc le bon comparateur restait, même en 2021, la HTNG.

Pierre Cochat, le Président.- Nous vous remercions beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Nous vous invitons à vous déconnecter. Nous allons maintenant discuter et voter.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Avez-vous des commentaires, des éléments de discussion ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je trouve qu'il n'y a pas d'élément nouveau. Nous nous heurtons toujours à ce problème du docétaxel. Là, ils se positionnent en HTNG versus docétaxel en première intention. Ce n'est pas la question que nous posons aujourd'hui, puisque c'est de savoir si ce switch est pertinent. Les résultats du switch qu'ils donnent ne sont pas bons, ce sont 2 % de réponse. Nous pourrions nous poser la question de ce qu'aurait donné le docétaxel dans cette situation et nous n'avons pas la réponse. C'est ce qui nous a fait faire un niveau IV plutôt que III. Je n'ai pas plus de réponse. Je ne sais pas pour Julien mais je n'en ai pas plus.

Julien Péron, membre de la CT.- Je suis complètement d'accord avec toi, Patrick. Ce choix est même défini comme standard par l'expert, et ce n'est pas vrai, en tout cas en 2021, que c'est un standard. C'est-à-dire que les recommandations internationales disent qu'il ne faut pas le faire. Après, on peut critiquer les recommandations internationales, ce n'est pas la loi, mais tout de même.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai un commentaire, qui est plutôt une question à nos deux experts concernant leur avis sur la maturité des données. J'avais déjà été frappé en lisant le dossier initial, et j'ai de nouveau été frappé en voyant les courbes montrées par le laboratoire. À 6 mois pour la survie sans progression radiologique, dans le groupe hormonothérapie, il ne reste plus que 6 patients.

Julien Péron, membre de la CT.- Après, ils ont tous progressé dans le groupe hormonothérapie. Du coup, il faudrait regarder le nombre de patients censurés, mais à mon avis il est très faible parce que dans leur immense majorité les progressions ont eu lieu dans les 6 premiers mois. C'est ce que montrent les courbes de survie sans progression du groupe contrôle. Ce n'est pas qu'il ne reste plus de patients parce qu'il n'y a plus de suivi. Il ne reste plus de patients parce qu'ils ont tous progressé.

Sylvie Cheynet, membre de la CT.- Oui, cela se voit parce qu'il y a très peu de censures dans le groupe contrôle et il y en a un peu plus dans le groupe expérimental. Sur la courbe, on voit des petites croix.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je crois que la seule chose que l'on puisse dire de cette étude, c'est que chez un patient qui échappe à la HTNG, il vaut mieux faire du LYNPARZA que de faire une deuxième HTNG. C'est tout ce qu'on peut dire, mais le problème est le docétaxel et il reste entier.

Pierre Cochat, le Président.- Au niveau du Bureau, nous rejoignons complètement l'analyse de Patrick. Nous ne voulions rien changer et conserver une ASMR IV. A priori, j'ai l'impression que c'est aussi vos avis.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui. Je suis d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Du coup, je propose que nous votions. Nous votons donc sur le maintien ou non de l'ASMR IV, nous ne reprenons pas tout.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Lega, Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons 22 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci.

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