



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 2022

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. [177Lu]Lu-PSMA-617 – Examen – Pré-AMM – Première demande

Michel Clanet, Vice-Président.- Avons-nous notre expert externe ?

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier et il n'a pas été relevé de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d'intérêts.

(Ronan Abgral rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Monsieur Abgral. Vous êtes là pour que nous puissions évaluer avec vous le [177Lu]Lu-PSMA-617. Nous allons avoir une présentation du dossier par notre chef de projet. Ensuite, vous serez notre expert extérieur. Nous avons deux rapporteurs internes, le Docteur Julien Peron et le Professeur Sylvie Chevret.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit de la demande d'accès précoce pré-AMM du [177Lu]Lu-PSMA-617 dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération.

Le [177Lu]Lu-PSMA-617 est une radiothérapie interne vectorisée. Le produit administré contient un isotope radioactif qui est le lutétium, associé à la protéine PSMA-617, qui internalise l'isotope au niveau tumoral.

Il est à noter que ce médicament présente une fixation élevée sur la tumeur par rapport aux tissus sains, ce qui permet une irradiation interne localisée.

Ce traitement bénéficie d'une AFD de cohorte depuis 2021. Dans le cadre de ce dispositif, 100 patients ont été traités à la date du dépôt. Le laboratoire a également déposé une demande d'AMM. La décision est attendue pour novembre 2022. Il est à noter qu'une imagerie TEP au gallium PSMA-11 est réalisée avant l'administration de ce médicament pour confirmer la présence de lésions cancéreuses exprimant le PSMA.

Il est à noter que le gallium est disponible dans le cadre d'accès compassionnels. Je laisserai l'ANSM compléter si elle est présente. Le laboratoire développe aussi son propre gallium. Il a déposé l'AMM en même temps que le traitement et la décision est également attendue pour novembre 2022.

Concernant le premier critère d'éligibilité pour l'accès précoce, la gravité, rareté et le caractère invalidant de la maladie, il est à noter que l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 50 000 cas en 2018. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 29 %. Environ 10 % à 20 % des patients atteints d'un cancer de la prostate deviennent résistants à la castration dans les 5 ans.

Concernant la stratégie thérapeutique de prise en charge, au stade métastatique, le traitement de première ligne repose sur la suppression androgénique en association soit à une chimiothérapie par docétaxel, soit à une hormonothérapie de seconde génération. À

l'heure actuelle, on ne dispose pas de données robustes pour établir les conditions d'une utilisation séquentielle des hormonothérapies de nouvelle génération avant ou après le traitement par docétaxel. En cas d'échec de ces traitements, le cabazitaxel, qui est le JEVTANA, est une option thérapeutique. Le fait qu'il soit considéré comme traitement approprié ou pas est discutable dans cette situation. Je laisserai nos experts revenir sur ce point plus en détail.

Il est à noter que dans l'étude de phase 3, qui est l'étude VISION présentée dans ce dossier, les patients qui pouvaient avoir du cabazitaxel n'étaient pas inclus dans l'essai.

D'autres traitements peuvent être utilisés dans des cas particuliers qui concernent très peu de patients, et notamment le XOFIGO en cas de métastases osseuses pures et l'olaparib dans le sous-groupe particulier avec mutation des gènes BRCA1 et BRCA2.

Voilà en ce qui concerne la stratégie. En fonction des conclusions précédentes sur la gravité et l'existence ou non d'un traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut ou ne peut pas être différée.

Concernant les données disponibles, nous avons les résultats de l'étude VISION. C'est une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du [177Lu]Lu-PSMA-617 en association au meilleur traitement standard par rapport au meilleur traitement standard seul chez les patients qui ont un cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique, progressif, exprimant les récepteurs PSMA, préalablement traités par une chimiothérapie à base de taxane et une hormonothérapie de seconde génération.

Comme je l'ai indiqué précédemment, il est à noter que les patients ayant reçu un seul taxane étaient éligibles si l'investigateur considérait que le patient ne pouvait pas recevoir un deuxième taxane.

Dans cette étude, deux critères de jugement principaux ont été définis : la survie sans progression radiologique et la survie globale. Je présente rapidement la synthèse des résultats et je laisserai nos experts commenter ces données.

Pour ces deux critères principaux, les résultats ont montré un gain en survie sans progression radiologique de 5,5 mois en faveur du groupe PSMA + traitement standard, et un gain en survie globale de 4 mois en faveur également du groupe PSMA + traitement standard.

Les résultats sur les principaux critères de jugement secondaires ont également été significatifs, avec notamment un taux de réponse plus élevé dans le groupe PSMA, qui était de 19,8 % versus 1,7 % dans le groupe traitement standard seul.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe PSMA ont été notamment la fatigue, la sécheresse buccale, les troubles gastro-intestinaux et notamment les nausées, et l'anémie.

Je laisse maintenant la parole à nos experts.

Michel Clanet, Vice-Président.- Monsieur Abgral, nous vous donnons la parole.

Ronan Abgral.- Très bien, merci. Je ne sais pas si vous avez tous reçu mon rapport écrit.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Ronan Abgral.- Je vais vous faire un petit résumé. J'ai repris les points un à un, tels qu'ils étaient mentionnés dans les consignes du rapport à faire pour la HAS. Concernant le premier point, le caractère grave, rare ou invalidant, on l'a dit, le carcinome prostatique a une incidence d'environ 50 000 nouveaux cas par an en France, avec un taux de mortalité qui est en diminution, notamment par l'accès au dépistage du cancer, un diagnostic plus précoce et une prise en charge curative, mais aussi l'amélioration de traitements tels que les hormonothérapies de nouvelle génération pour les formes avancées.

Il a un très bon pronostic. En revanche, les cancers métastatiques d'emblée, les cancers résistants à la castration, sont des formes beaucoup plus rares et au pronostic péjoratif, avec une survie globale d'environ 13 à 19 mois selon les études pour le CPRCm.

Ce cancer prostatique métastatique est caractérisé par un tropisme important pour les métastases osseuses, avec des complications importantes liées à des événements osseux possibles et potentialisés par l'androgénosuppression, qui va fragiliser l'os. Cette atteinte métastatique est souvent un réel handicap pour les patients par les douleurs engendrées, impactant leur qualité de vie.

En conclusion de ce premier point, le carcinome prostatique métastatique est une forme grave de la pathologie, dont le pronostic va s'effondrer après le développement d'une résistance à la castration, et pour lequel un impact sur la qualité de vie est fréquent compte tenu de l'important tropisme osseux de ces métastases.

Concernant le deuxième point, la prise en charge actuelle de la pathologie dans l'indication concernée, selon les recommandations de l'Association française d'urologie, on a deux indications en alternance de deux modalités thérapeutiques : une chimiothérapie par taxane ou une hormonothérapie de nouvelle génération. Il n'y a pas de consensus pour le choix optimal d'une de ces deux classes. Cela va dépendre de tout un tas de facteurs, de l'état général, de l'âge du patient, de son profil et de ses antécédents personnels et traitements déjà reçus.

Or, une fois traité par HTNG et par taxane, il n'y a aucune thérapie considérée comme standard en troisième ou quatrième ligne pour le carcinome prostatique résistant à la castration et métastatique. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

Le seul comparateur clinique pertinent est le cabazitaxel chez les patients en progression rapide après avoir reçu une première ligne de chimiothérapie par docétaxel. Ceci s'est basé sur les résultats des études FUJ1 et TROPIC. Comme cela a été dit précédemment, l'olaparib, donc l'inhibiteur de PARP, a une indication mais uniquement dans les sous-groupes mutés BRCA1 et BRCA2, qui ne sont pas la totalité des carcinomes résistants métastatiques.

Le dichlorure de radium, XOFIGO est actuellement non remboursé en France et n'est disponible que dans le cadre d'essais thérapeutiques. Il ne peut pas être reconnu comme CCP, et en plus il est indiqué uniquement dans les atteintes métastatiques osseuses.

Enfin, s'agissant des hormonothérapies de nouvelle génération, il a été d'avis qu'elles présentent des résistances croisées. Notamment dans l'étude VISION, on a montré qu'il y avait un bénéfice net du [177Lu]Lu-PSMA-617 par rapport à ces molécules qui étaient utilisées en standard de traitement dans l'indication si l'on regarde les analyses de sous-groupe.

Le cabazitaxel ne semble pas pouvoir être retenu comme un médicament approprié dans l'indication du fait notamment de l'étude de phase 2 multicentrique TheraP, qui compare le [177Lu]Lu-PSMA-617 et le cabazitaxel, dans le cadre du carcinome prostatique, résistant à la castration, métastatique. On montrait un bénéfice significatif en termes de taux de réponse biologique, de survie sans progression à 12 ans, de survie sans progression radiographique et biologique dans le bras [177Lu]Lu-PSMA-617, avec de mêmes résultats dans l'analyse per protocole.

En termes de profil de toxicité, en plus, les effets indésirables de grades 3-4 étaient plus élevés dans le bras cabazitaxel, et notamment en ce qui concerne les effets de myélosuppression et les neutropénies. Ces effets de toxicité ont d'ailleurs été soulevés dans une méta-analyse qui n'incluait pas le [177Lu]Lu-PSMA-617, mais diverses utilisations de traitement en deuxième ligne comme les hormonothérapies, le dichlorure de radium et le docétaxel, montrant que le cabazitaxel était celui qui avait le plus de données de mauvaise tolérance, ce qui va suggérer, avec les données d'efficacité de lutétium, une perte de chance à sa non-utilisation dans l'indication proposée.

Actuellement, il y a plusieurs études de phase 3 sur des thérapies ciblées, sur une immunothérapie, mais qui pour l'instant n'ont pas donné de résultats, ou qui pour certaines ont même été arrêtées en termes d'absence de bénéfice immédiat ou avec des toxicités importantes, notamment pour l'association olaparib et pembrolizumab.

En conclusion, le besoin médical reste partiellement couvert en France dans l'indication concernée, et c'est d'ailleurs ce qui ressortait déjà de la commission de transparence dans l'avis pour l'accès à l'olaparib dans les sous-groupes mutés pour ce type de cancer.

En termes de présomption d'innovation, on a dit que le [177Lu]Lu-PSMA-617 était une radiothérapie interne vectorisée, donc c'est un mécanisme d'action qui est différent des autres classes thérapeutiques, donc les taxanes en chimiothérapie ou les hormonothérapies de nouvelle génération. Cette radiothérapie a une forte affinité pour l'antigène membranaire spécifique de la prostate, qui est surexprimé par la majorité des carcinomes prostatiques.

C'est un concept réellement innovant. C'est ce que l'on appelle en médecine nucléaire l'activité théranostique, qui couple :

- un test d'imagerie diagnostique par TEP, que l'on appelle un test compagnon, avec un traceur qui va cibler un vecteur de façon assez spécifique, en l'occurrence ici la surexpression du PSMA à la surface des cellules cancéreuses, et cela va être un facteur prédictif de la réponse au traitement avant même d'initier le traitement ;
- une thérapeutique par RIV, donc dans ce cas-ci le lutétium PSMA.

C'est vraiment clairement de la médecine personnalisée du cancer tel qu'on l'évoque actuellement dans la prise en charge des patients.

Concernant le plan de développement du médicament, il s'avère satisfaisant. On a un développement préclinique par un centre de recherche allemand. 12 études de dosimétrie ont été faites, 6 ont montré des profils de pharmacocinétique identiques, avec une accumulation élevée au niveau tumoral, plus limitée dans certains organes, les glandes salivaires, le rein, la moelle osseuse, ce qui confère certains effets secondaires que nous verrons plus tard. On montre une clairance sanguine et une excrétion rénale rapide.

Concernant l'efficacité et l'innocuité thérapeutiques, on avait dans le plan une étude de phase 2, RESIST-PC, et une étude de phase 3, VISION, dont nous avons parlé. La seule limite à ce plan de développement est que la phase 2 comparant deux activités, 6 gigabecquerels versus 7 gigabecquerels, a été interrompue pour des raisons stratégiques d'utilisation du produit selon le laboratoire. Néanmoins, un tiers des patients escomptés ont pu être inclus et nous avons des données de sécurité d'utilisation. Nous y reviendrons tout à l'heure.

L'étude de phase 3 était un essai international prospectif, ouvert, multicentrique, randomisé 2 pour 1, entre un bras standard de traitement et un bras [177Lu]Lu-PSMA-617 + standard de traitement, qui évaluait l'efficacité et la tolérance du traitement proposé dans l'indication. 831 patients ont été inclus sur 85 sites, avec des caractéristiques démographiques et médicales qui étaient comparables entre les deux groupes.

Concernant les objectifs principaux, le bras [177Lu]Lu-PSMA-617 + standard de traitement montrait une amélioration significative de la survie sans progression radiologique et de la survie globale par rapport au bras traitement standard seul. Les analyses complémentaires qui ont été effectuées, en termes de sensibilité et de sous-groupes, ont confirmé tous ces résultats sur le critère de jugement principal, hormis deux sous-groupes de très faible effectif concernant les origines ethniques asiatique et afro-américaine et le temps de doublement de PSA supérieur à 9 mois.

Tous les critères secondaires étaient également statistiquement significatifs en faveur du bras lutétium : taux de réponse objective, taux de contrôle de la maladie, délai au premier événement squelettique symptomatique.

Concernant la sécurité du traitement, les effets secondaires graves de grade 3 étaient significativement plus élevés dans le bras lutétium + standard de traitement, probablement par combinaison des deux traitements, avec néanmoins une incidence de chacun inférieure à 5 %, sauf pour l'anémie, la thrombopénie, la lymphopénie, la fatigue, qui étaient entre 6 % et 13 %.

L'effet de myélosuppression est probablement lié à une potentialisation des effets des rayonnements sur les cellules souches circulantes mais aussi sur la moelle osseuse, puisqu'il faut savoir que l'on a beaucoup de métastases osseuses, donc on irradie la moelle osseuse, et probablement à une fragilisation liée au fait que ces patients avaient déjà eu plusieurs lignes de traitement préalables.

En revanche, les analyses de qualité de vie et de délai d'aggravation de douleur étaient en faveur du bras [177Lu]Lu-PSMA-617 malgré l'incidence plus élevée de ces effets de grade 3 ou plus. Tout grade concerné, il faut savoir que la toxicité était transitoire, sans excès d'effet létal entre les deux groupes, avec peu de réductions de dose, en termes d'activité, peu de reports de cure de traitement ou d'arrêts. Il faut savoir qu'il y avait un nombre médian de cycles de 5 sur 6 prévus par rapport au design de l'étude.

L'incidence et la sévérité des effets indésirables à long terme étaient similaires entre les deux bras, et l'ensemble de ces données de sécurité est conforme aux résultats que nous avons vu voir et qui étaient attendus dans l'étude de phase 2 RESIST-PC pour les patients qui ont été inclus.

Devant ces résultats d'efficacité et de sécurité, comme on l'a dit, le laboratoire a fait une demande d'AMM auprès de l'Agence européenne du médicament. Selon mon rapport, le [177Lu]Lu-PSMA-617 répond aux trois conditions de présomption d'innovation, comme mentionné dans la doctrine d'évaluation de la HAS.

Concernant la mise en œuvre non différée du traitement, et en résumé des chapitres précédents, le [177Lu]Lu-PSMA-617 montre un gain en survie sans progression radiologique, en survie globale, en amélioration de qualité de vie, en contrôle des événements osseux en phase 3 contre traitement standard, avec un profil de tolérance favorable, des résultats similaires en phase 3 contre cabazitaxel, seul comparateur cliniquement pertinent après l'utilisation d'une ligne de taxane et d'une hormonothérapie de nouvelle génération.

Dans ce contexte, il faut savoir que les nouvelles recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale et l'Association européenne d'urologie préconisent l'utilisation du [177Lu]Lu-PSMA-617 s'il est disponible en cas de carcinome prostatique résistant à la castration et métastatique dans cette indication.

L'autorisation ne peut donc être différée chez ces patients qui sont porteurs d'un carcinome à mauvais pronostic, en progression, et qui ont déjà reçu un traitement par au moins une ligne de HTNG ou de taxane en impasse thérapeutique, et qui comme je l'ai dit sont fragilisés au stade terminal de leur maladie.

Concernant le point sur le PUT-RD, le protocole d'utilisation thérapeutique proposé est celui de l'ATU de la cohorte qui a été validée par l'ANSM en 2021. Concernant les conditions d'utilisation du médicament, le PUT comprend une feuille d'information très claire à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur, un résumé approprié des caractéristiques du médicament, un tableau complet des calendriers de visite et un schéma didactique sur les modalités pratiques de traitement et de suivi des patients.

Concernant le suivi médical des patients, différentes fiches sont présentées en annexe, avec la possibilité de les remplir en ligne pour simplifier la collecte des données. Une fiche de demande d'accès au traitement est pertinente, en termes de recueil des caractéristiques des patients et de leurs antécédents médicaux. La fiche de suivi, de déclaration d'effets indésirables et d'arrêt définitif de traitement permet un recueil exhaustif des données de sécurité du médicament.

Les critères de surveillance clinico-biologiques recherchés sont en accord avec les effets indésirables redoutés au vu des données de tolérance publiées dans la littérature, et les critères d'efficacité sont conformes aux recommandations du groupe PCWG3.

Le questionnaire de qualité de vie spécifique aux cancers de la prostate, FACT-P, est largement utilisé dans la littérature et répond aux exigences de PROMs de la HAS, et permet l'implication du patient dans son dispositif de soins.

Enfin, l'information du patient apparaît claire et appropriée, avec l'intégration dans ce PUT d'une feuille d'explication sur l'accès précoce avant AMM d'un médicament et une note d'information sur l'utilisation des données personnelles en accord avec la réglementation.

Par conséquent, ce PUT-RD répond aux objectifs du guide d'accompagnement HAS d'information sur les conditions d'utilisation du médicament, d'organisation de surveillance et de recueil des données relatives à l'efficacité du médicament, aux effets indésirables et à la qualité de vie des patients.

Enfin, pour soutenir ce rapport, il faut noter que de nombreuses publications rétrospectives portent sur plus de 1 000 patients traités par RIV au [177Lu]Lu-PSMA-617 dans l'indication, montrant un bénéfice clinique de cette thérapie, avec des profils de tolérance favorables. Devant les résultats de l'étude VISION, deux nouveaux essais multicentriques internationaux de phase 3 évaluent le traitement dans la prise en charge encore plus précoce du patient, à savoir avant l'utilisation des taxanes, en cas de résistance à la castration, ou au stade encore hormonosensible de la pathologie.

Enfin, l'agence américaine, la FDA, a reconnu le traitement comme innovation de rupture et lui a récemment accordé une AMM dans l'indication du CPRC métastatique progressif après une ligne de chimiothérapie par taxane et de HTNG.

En conclusion générale, le Lutetium répond à tous les critères de l'accès précoce pré-AMM avec un apport établi du traitement dans l'indication du CPRCm progressif surexprimant le PSMA après au moins une ligne de chimiothérapie par taxane et l'hormonothérapie de nouvelle génération.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Monsieur Abrgral. Sylvie ?

Sylvie Chevreton, membre de la CT.- J'ai la difficile tâche de venir discuter des problèmes méthodologiques de cet essai alors qu'il est positif. J'allais dire ce que disait Clara Locher tout à l'heure. C'est un essai qui a présenté quatre versions du protocole dont trois après le début des inclusions et qui ont impacté le critère de jugement principal.

C'est un essai qui a été planifié initialement pour montrer un bénéfice sur la survie globale, et au bout de six mois d'inclusion, c'est-à-dire après avoir inclus quand même 150 malades sur les 750 qui étaient prévus, ils ont décidé de déplacer des critères secondaires clefs, puisque la survie sans progression radiologique est devenue un co-critère principal.

C'est un critère principal pour lequel le souhait du laboratoire était de définir une efficacité par la démonstration seule d'un bénéfice sur l'un ou l'autre des critères, ce qui a justifié un partage du risque alpha entre les deux co-critères.

Ils ont fait un calcul d'événements sur chaque critère et ils ont essayé de garder le même nombre de malades initialement, ce qui fait que l'essai a continué, mais ensuite ils se sont rendu compte, et c'est le deuxième amendement pour lequel j'ai été sollicitée, qui était quand même complexe, d'un taux élevé de sorties d'étude dans le bras contrôle, avec arrêt du suivi, en mars 2019 alors qu'il y avait 250 inclus. Ils ont pris la décision d'analyser le critère de survie sans progression radiologique uniquement sur les malades inclus après mars 2019, puisqu'à ce moment-là ils ont décidé de dire aux patients de continuer à rester dans l'étude, et j'imagine de bénéficier d'un examen radiologique permettant d'évaluer les progressions.

J'ai deux choses à dire. La première est que si effectivement ils ont refusé la participation au protocole parce qu'ils ne voulaient pas être dans le bras contrôle, on peut imaginer que cela n'a rien à voir avec leur risque de progression, donc l'analyse aurait été tout à fait valide même si ces malades avaient été censurés. La deuxième chose est que de ce fait, la population d'analyse des deux critères de jugement principaux n'est pas la même. Je trouve cela un peu dommage parce que nulle part nous n'avons l'assurance que les malades inclus après mars 2019 aient été les mêmes que ceux avant mars 2019.

Enfin, concernant le dernier amendement, et je pense que ce n'est pas justifié non plus, je n'ai pas compris pourquoi et je ne sais pas si l'expert peut commenter, dans le critère composite secondaire de délai jusqu'au premier signe osseux, tout d'un coup ils ont ajouté les décès quelle que soit leur cause. C'est devenu un critère de survie sans manifestation osseuse alors qu'au départ les décès n'y étaient pas.

Tout cela étant dit, en fait cela ne change pas grand-chose puisqu'il y a un bénéfice démontré sur les deux critères. Par conséquent, cela n'aurait gêné davantage s'il n'y avait pas de bénéfice en survie, mais du fait qu'il y ait un bénéfice sur les deux critères, cela ne me semble pas vraiment problématique. J'aurais bien aimé quand même pouvoir bénéficier de l'analyse de la survie sans progression radiologique sur l'ensemble des malades randomisés et pas seulement sur un sous-groupe, mais je pense que cela ne devrait que confirmer ce qui a été dit.

C'est un peu l'exercice difficile du méthodologiste dans les accès précoces.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Julien Peron ?

Julien Peron, membre de la CT.- Merci. Je vais essayer d'aller vite parce que beaucoup de choses ont déjà été dites. Je vais peut-être me centrer sur la question des comparateurs cliniquement pertinents parce qu'il me semble que c'est peut-être l'une des choses principales à discuter.

Je suis tout à fait d'accord sur le fait qu'il est facile d'éliminer de la liste des comparateurs pertinents l'olaparib, qui ne concerne qu'un petit sous-groupe, ainsi que le radium, qui n'est pas disponible ou en tout cas pas largement, et le sipuleucel, qui n'est pas disponible non plus. Du coup, il reste une deuxième ligne d'hormonothérapie de nouvelle génération, qui peut également être éliminée du fait de la très faible efficacité démontrée dans plusieurs études, où cela a volontiers servi de bras comparateur, mais avec une efficacité très, très, très modeste. Il reste donc le cabazitaxel, dont c'est l'indication, c'est-à-dire les patients qui sont en échec d'une hormonothérapie de deuxième génération et d'une ligne de docétaxel.

Dans l'étude de phase 3 présentée, l'étude VISION, les patients pouvaient être inclus qu'ils aient été prétraités ou non par cabazitaxel. J'ai retrouvé le chiffre du nombre de personnes qui avaient été prétraitées par cabazitaxel seulement dans l'article du New England. C'est 40 % qui avaient effectivement reçu le cabazitaxel. On peut souligner que c'est une population globalement très fortement prétraitée qui est incluse dans cette étude, mais il n'y en a « que » 40 % qui avaient été prétraités par cabazitaxel.

Le cabazitaxel est une chimiothérapie, chez des gens préexposés à la chimiothérapie, souvent âgés, donc c'est vrai qu'il y a un vrai problème de tolérance de ce traitement. Nous disposons de données comparatives issues d'une étude australienne. C'est une étude de phase 2, mais néanmoins comparative et randomisée, qui a comparé directement le cabazitaxel au lutétium chez 200 malades, 99 et 101 patients, et qui retrouvait une meilleure efficacité sur les critères intermédiaires, la réponse PSA, la survie sans récurrence et notamment la survie sans progression radiologique. Par contre, il n'y avait pas de différence de survie globale.

Vous allez me dire que ce n'était qu'une étude de phase 2 de 200 patients qui n'était évidemment pas assez puissante pour évaluer la survie globale, mais quand même. En plus, dans cette étude australienne, il y avait une différence dans la façon de sélectionner les patients pour le lutétium, puisqu'il y avait le couplage de deux techniques de TEP scanner. Je pense que le Professeur Abgral en parlerait mieux que moi, mais ils faisaient un PET au FDG et un PET au PSMA, ce qui a priori pourrait permettre de mieux sélectionner les patients et donc d'optimiser un peu le bénéfice du traitement par lutétium PSMA.

Une fois que l'on a dit cela, l'étude reste évidemment positive. Je ne dispose pas de l'analyse en sous-groupes chez les patients prétraités ou non prétraités par cabazitaxel. Encore une fois, je suis allé chercher cette information dans le New England et non pas dans le rapport présenté.

Que dire d'autre ? La tolérance du traitement, par rapport au traitement contrôle qui était basé principalement sur l'hormonothérapie, ou en tout cas qui excluait toute chimiothérapie, immunothérapie ou radio-métabolite, est moins bonne. Par contre, quand on regarde les données de l'étude de phase 2 australienne, cela fait mieux que le cabazitaxel, et c'est à mon avis bien réel.

À mon avis, si l'on regarde les critères de l'accès précoce, je n'ai pas trop de difficultés pour dire oui en dehors du critère de traitement approprié parce que j'ai le cas de conscience du cabazitaxel où, de façon formelle, j'ai du mal à me positionner. Est-ce que je pense que ce traitement a un meilleur rapport bénéfice/risque que le cabazitaxel ? La réponse est oui, notamment parce que le cabazitaxel est souvent mal supporté, mais ce n'est pas complètement démontré et d'ailleurs l'étude australienne est peu exploitée dans le dossier présenté par la firme.

Je suis évidemment disponible pour répondre à des questions parce que j'ai un peu survolé le dossier, mais je suis à disposition pour répondre à des questions éventuelles.

Michel Clanet, Vice-Président. - Merci, Julien. Est-ce que Monsieur Abgral veut commenter les points qui ont été soulevés, éventuellement, avant les questions ?

Ronan Abgral.- Concernant le rapport de Madame Chevret, quand elle souligne que dans le bras contrôle il y a eu une sortie de malades plus importante, je pense que c'est lié au fait que dans certains pays l'accès au traitement était déjà possible. Du coup, je pense que les patients sont sortis de l'essai en se disant que c'était déjà une perte de chance pour eux et qu'ils voulaient accéder au traitement par un autre moyen.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui m'a frappée c'est que malgré tout ce qu'ils ont fait, quand on regarde les données analysées, il reste 18 % de malades censurés sans évaluation radiologique dans le groupe contrôle versus 1 %. J'ai eu l'impression que de toute façon, les problèmes avaient continué à persister. Il y a des censures, c'est-à-dire des malades qui n'ont pas eu l'évaluation radiologique, peut-être parce qu'ils sont restés dans le protocole mais ils ne l'ont pas vraiment suivi. Cela m'a posé problème de voir qu'ils n'avaient analysé qu'une partie des malades.

Julien Peron, membre de la CT.- Je peux me permettre d'apporter une explication qui n'est pas une justification, mais une explication au phénomène. C'est que le bras contrôle est vraiment connu comme étant sous-performant. C'est-à-dire que justement, le cabazitaxel existe et alors que 60 % des patients ne l'avaient pas reçu, le bras contrôle ne proposait pas le cabazitaxel. Il y avait potentiellement d'autres essais thérapeutiques qui pouvaient laisser plus d'espoir aux patients que ce bras contrôle, ce qui fait qu'avant la fameuse date de mars 2019, le chiffre est de 56 % des patients qui sortaient de l'étude immédiatement après la randomisation. Effectivement, c'est un vrai faux départ. L'étude n'avait pas lieu. Ils ont réussi à diminuer ce chiffre à 16 %, ce qui est mieux que 56 %, mais c'est encore beaucoup. Effectivement, c'est une étude en ouvert avec un bras contrôle qui en fait est un peu discutable. Cela aboutit à cela, un vrai déséquilibre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Du coup, peut-on remettre en cause une démonstration sur un bras contrôle qui est discutable ?

Julien Peron, membre de la CT.- S'il n'y avait pas la survie globale, honnêtement, je serais fébrile. Avec la survie globale, je suis peut-être un peu moins inquiet.

Michel Clanet, Vice-Président.- Monsieur Abgral, aviez-vous d'autres points ?

Ronan Abgral.- Oui. Effectivement, il a été soulevé la question, dans l'étude TheraP, de l'utilisation d'un autre traceur TEP. Le côté théranostique de la procédure est bien respecté. C'est-à-dire que les patients ont eu un TEP au gallium marqué au PSMA qui est un reflet de l'expression du PSMA membranaire sur les sites métastatiques. Il faut savoir que le FDG est un marqueur du métabolisme glucidique.

C'est un bon traceur pour la majorité des cancers, mais pour le cancer prostatique, ce n'est pas quelque chose qui est reconnu comme étant pertinent à l'utilisation, mais on sait que quand la maladie se différencie, devient très agressive sur certaines lésions, elles perdent leurs caractéristiques initiales et elles peuvent perdre justement cette expression du PSMA. Je pense que cela a été designé dans cette idée-là. C'est-à-dire qu'il ne fallait pas qu'il y ait une hétérogénéité de la maladie trop importante interlésionnelle.

C'est-à-dire que s'il y avait des lésions FDG positives et PSMA négatives, effectivement, c'était un facteur de mauvaise prédiction de réponse au traitement. Dans l'étude VISION, ce n'était pas le cas. Le TEP au FDG n'était pas quelque chose d'obligatoire. Si je peux faire un parallèle, dans d'autres activités théranostiques de RIV, en médecine nucléaire, on a les tumeurs neuroendocrines avec la lutathérapie. On cible les tumeurs neuroendocrines parce qu'elles ont des récepteurs à la somatostatine à leur surface avec le traceur gallium DOTA-TOC et on utilise la RIV avec du lutétium DOTA-TATE, et il peut nous arriver, mais ce n'est pas une obligation, de faire un TEP au FDG pour voir justement si les lésions métastatiques ne se sont pas différenciées et si l'on n'a pas des sites qui ne surexpriment plus les récepteurs et qui en revanche sont très agressifs.

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans ce contexte de test compagnon, il y a un seuil, cela fixe ou cela ne fixe pas, mais y a-t-il un seuil à partir duquel vous considérez que cela vaut la peine de traiter ou en dessous duquel vous pensez que ce n'est pas utile ?

Ronan Abgral.- Actuellement, avec le gallium PSMA, le critère objectif pour dire que les lésions ont des chances de réponse, c'est une surexpression qui va être supérieure au bruit de fond physiologique que l'on a dans le foie.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord. C'est semi-quantitatif. Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai plusieurs petites questions. L'ATU de cohorte existe depuis un peu plus de six mois maintenant, je crois. Sait-on combien il y a de patients qui ont été inclus dans l'ATU ? La deuxième question est pour Monsieur Abgral par rapport à la question que vient de poser Michel. C'est une question naïve. Est-ce que cela se fait dans le même temps, ou est-ce qu'on fait d'abord le TEP, on regarde l'expression et après on traite en fonction du résultat ?

Ronan Abgral.- Il faut faire le test diagnostique avant, et c'est en fonction du résultat que l'on va décider si on traite ou pas. Il faut réellement que les lésions métastatiques connues, notamment par le bilan morphologique préconisé par l'AFU, montrent que ces lésions surexpriment l'antigène membranaire du PSA avant que l'on décide ou non de traiter.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- La positivité du test doit-elle entrer dans les critères d'accès précoce ? Je ne crois pas l'avoir vu dans l'indication.

Julien Peron, membre de la CT.- Si, c'est dans l'intitulé de l'indication, « positive au PSMA ».

Ronan Abgral.- Oui, c'est dans l'intitulé. C'est sous-entendu. Il faut avoir un test TEP gallium PSMA positif.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je vois que l'ANSM s'est connectée. J'ai vu sur le site de l'ANSM que le laboratoire avait arrêté pour des questions de qualité de fabrication. Est-ce que la fabrication est particulièrement complexe ? Est-ce un produit accessible à tous les centres de médecine nucléaire ? Combien y a-t-il eu de patients inclus dans l'ATU ?

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Je vais transmettre les éléments que j'ai. Concernant le nombre de patients traités, l'ATU a commencé courant décembre et fin juin, nous avons 306 patients traités dans le cadre de cette ATU.

Au niveau de la production je ne sais pas si c'est complexe ou pas, mais il faut savoir qu'il y a un site de production pour toute l'Europe et qu'il y a une forte demande pour ce produit. Il y a eu ce que vous avez vu sur notre site internet. Il y a eu une problématique aiguë de production qui a duré quelque temps et qui a fait qu'il y a eu une vraie tension sur un certain nombre de semaines. Là nous avons un retour à la normale, mais quoi qu'il en soit, il y a un peu moins de produits que de demandes pour ce produit.

De toute façon, nous sommes en train de mettre en place un système de contingentement et d'attribution un peu régionale du produit pour ne pas créer de disparités et pour que les prescripteurs puissent un peu avoir de la visibilité sur les traitements qu'ils peuvent mettre en place pour les nouveaux patients. C'est sûr qu'il y a une problématique sur la disponibilité du produit qui ne pourra pas se résoudre à très faible échéance, parce que le laboratoire met en place de nouvelles lignes de production et des choses comme cela, mais cela ne pourra pas être effectif immédiatement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pour l'ANSM, avez-vous d'autres points à préciser ou commenter par rapport à ce qui a été dit ? Non ? Je ne vois pas d'autres questions pour notre expert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'en profite, Michel. Pour l'ANSM, sur le PUT qui était en cours, avons-nous des premières données ? Est-ce rempli ? Est-ce exhaustif ? C'est un peu la question que nous avons eue ce matin sur le niveau de remplissage. Monsieur Abgral, j'imagine que vous avez rempli ce fameux PUT à de nombreuses reprises. Est-ce une grosse contrainte ? Est-ce compliqué ? Avez-vous l'impression de le remplir de manière exhaustive ?

Caroline Matko, pour l'ANSM.- Côté ANSM, nous n'avons pas encore de retour officiel. Nous avons peut-être des échos de prescripteurs, mais nous n'avons pas encore de rapport périodique qui soit arrivé parce que le délai est un peu court.

Ronan Abgral.- Malheureusement, à Brest, pour des raisons organisationnelles de mon service et de moyens d'offre de soins, malgré une grosse bataille avec ma direction, nous avons eu l'autorisation de commencer à traiter juste au moment où la pénurie de lutétium est arrivée. Nous avons donc commencé cette semaine. Oui, j'ai rempli le PUT. Je n'ai pas une énorme expérience mais cela se remplit bien.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Nous allons vous remercier de votre expertise et de votre rapport, Monsieur Abgral. Nous allons vous demander de vous déconnecter et nous allons délibérer sur cette évaluation.

Ronan Abgral.- Merci beaucoup pour votre attention et pour votre invitation.

(Ronan Abgral quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est un dossier un peu plus compliqué que le précédent à deux niveaux. Il y a une étude comparative qui paraît assez solide mais qui a des fragilités méthodologiques qu'a soulignées Sylvie et que Julien a précisées également. Le deuxième point, et je pense que c'est là que nous allons réécouter Julien, est celui du traitement approprié. En particulier, faut-il considérer que le cabazitaxel est un traitement approprié ?

Tu as laissé entendre que pour toi cela ne l'était plutôt pas sur cette phase 2, mais peux-tu de nouveau commenter là-dessus ?

Julien Peron, membre de la CT.- Disons qu'il y a la définition que nous avons faite formellement par écrit de ce qu'est un traitement approprié, et je trouve difficile de considérer que le cabazitaxel ne l'est pas. C'est-à-dire que c'est un traitement qui est là, qui existe, qui a démontré un bénéfice en survie globale contre la mitoxantrone, un comparateur historique, qui a l'AMM, qui est remboursé et qui est utilisé.

Après, il est vrai qu'on a l'impression, sur des arguments non comparatifs directs, à savoir l'étude VISION dans laquelle le traitement a l'air d'apporter un bénéfice supérieur à ce qui est attendu avec le cabazitaxel, et sur les données de l'étude comparative australienne mais qui n'est qu'une phase 2 et qui n'est pas vraiment incluse dans le dossier ou alors de façon lapidaire à la fin, que cela marche mieux que le cabazitaxel, mais ce n'est pas formellement démontré.

Du coup, moi, prescripteur, je suis assez à l'aise pour proposer à un patient le lutétium avant. Je me dis que c'est moins toxique et que cela marchera « au moins aussi bien ». Après, tout dépend de la définition que l'on donne d'un traitement approprié. Si on retourne la question, comment est-ce que je fais pour justifier que le cabazitaxel n'est pas un traitement approprié ? J'ai plus de difficultés. Vous voyez ? C'est plutôt dans ce sens que le problème se pose à moi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si tu considères que c'est un traitement approprié, cela veut dire que le lutétium n'est pas un médicament innovant parce qu'on n'a aucune preuve qu'il fait mieux.

Julien Peron, membre de la CT.- Nous avons des preuves indirectes qu'il fait mieux. Il y a une phase 2 sans bénéfice en survie globale versus cabazitaxel et par contre un bénéfice dans les critères intermédiaires qui sont la survie sans progression radiologique, la survie jusqu'à progression du PSA et le taux de réponse PSA.

En pratique, pour moi, la question ne serait pas tant de dire « non, point barre, on laisse tomber le lutétium ». Ce serait de se demander si l'on impose le fait que les patients aient reçu avant le cabazitaxel ou alors le fait qu'ils ne soient pas éligibles au cabazitaxel pour des histoires de fragilité.

Mon hésitation est là. Soit on dit « d'accord, on considère que le cabazitaxel est trop toxique, ce n'est pas un traitement approprié », soit on dit « non, quand même, le cabazitaxel est là, on ne peut difficilement l'oublier donc il faut que les patients soient en échec ou non éligibles au cabazitaxel pour pouvoir bénéficier du lutétium ».

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce serait plus cohérent avec notre logique méthodologique, je pense. Maintenant, nous avons eu toute cette discussion également ce matin sur le fait que l'on peut avoir un niveau de seuil dans la susceptibilité de l'innovation qui est extrêmement variable. D'abord, avons-nous le droit de restreindre notre accès précoce comme tu le proposes ? C'est la première question. Si oui, deuxièmement, souhaitez-vous que nous le restreignons, ce qui nous permettrait d'être un peu plus cohérents avec nous-mêmes, ou votons-nous directement tel que cela nous est demandé ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je crois que le chef de projet avait levé la main. En tout cas, réglementairement, vous pouvez tout à fait restreindre l'indication. Nous pouvons l'expliquer facilement, notamment sur le critère de traitement approprié. Vous pouvez estimer qu'il y a une absence de traitement approprié uniquement en cas d'intolérance ou de contre-indication à JEV TANA, ou alors en dernier recours. C'est tout à fait possible.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord avec toi, Jean-Christophe. Nous revenons à notre discussion de ce matin.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voudrais juste préciser que TheraP, qui est l'étude de phase 2, a été conduite par une équipe australienne. Elle n'était pas dans le plan de développement du laboratoire. En fait, ils ont testé plusieurs posologies qui ne sont pas forcément les posologies de l'AMM. Il faut considérer les limites de cette étude en plus des critères biologiques.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'entends bien. Est-ce qu'effectivement cela change quelque chose ? Ont-ils testé des faibles posologies ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils ont fait des posologies différentes à chaque cycle.

Julien Peron, membre de la CT.- Ils ont plutôt essayé d'optimiser. Ce sont des équipes expertes dans l'utilisation de ces radio-métabolites, et en gros ils ont essayé d'inventer le schéma d'optimisation de traitement du lutétium, d'où le fait de mieux sélectionner les patients. Ils ont réfléchi, je ne serais pas capable exactement de dire comment, à la façon d'optimiser le traitement. Théoriquement, si on croit que les experts font mieux que les non-experts, c'est plutôt censé être mieux chez eux que dans VISION.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ma question est de savoir si vous souhaitez restreindre aux patients qui ne sont pas éligibles au cabazitaxel pour diverses raisons. Souhaitez-vous voter sur ce sujet-là ?

Julien Peron, membre de la CT.- Un de mes arguments, qui vaut ce qu'il vaut, est que comme au final l'ATU existe déjà depuis un moment et que l'AMM arrivera probablement dans assez peu de temps, je trouverais plus simple de rester pareil, personnellement, mais si on se sent capable de justifier le fait d'éliminer le cabazitaxel comme comparateur cliniquement pertinent.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis d'accord parce qu'il y a en plus une ATU en cours et notre décision risque d'avoir un impact sur la suite de l'ATU.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Pouvons-nous rappeler que cela doit être une décision de RCP ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui. Là, du coup, comme il s'agit de faire intervenir les médecins nucléaires, il est à peu près certain qu'aucune décision ne sera prise sans RCP. La décision ne pourra pas être prise « à la sauvage » sans avis de RCP parce que cela demande de faire intervenir un nouveau médecin, qui est le médecin nucléaire.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Normalement, la RCP permettra de documenter le choix stratégique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis d'accord avec Julien. Je pense qu'il faut rester dans ce qui nous est demandé et que les arguments pour restreindre sont compliqués. Je vous propose de voter les critères selon la proposition d'indication qui nous est demandée.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Très bien. Je vous propose de voter sur les quatre critères qui s'affichent dans cet ordre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 16 votants sur ce vote et 16 voix favorables sur les quatre critères. C'est donc une autorisation d'accès précoce.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si vous le voulez bien, nous vous proposons d'adopter ce dossier la prochaine fois puisque nous avons eu l'avis définitif de l'ANSM et il nous manque l'avis signé. Nous préférierions que ce soit adopté le 11 au niveau administratif.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.

Alexandre Beaufile, pour la HAS.- Cela permettra peut-être de revoir la formulation que nous aurons pu adopter sur le libellé pour exclure le cabas taxel des traitements appropriés avec le chef de projet. Nous allons voir comment nous libellons les choses.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Parfait.