



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mars 2023

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 - Examen – Extension d'indication

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons passer à LYNPARZA. Nous allons demander à Patrick Dufour s'il est là.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Je le fais entrer.

(Patrick Dufour rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Patrick. Nous allons une nouvelle fois évaluer LYNPARZA. Tu es notre expert et il y aura une contribution de l'association Cerhon.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Dufour en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous évaluez aujourd'hui les demandes d'extension d'indication et d'accès précoce pour la spécialité LYNPARZA, à base d'olaparib, en 100 et 150 milligrammes, comprimé pelliculé.

L'indication revendiquée est superposable à l'indication de l'AMM et elle est la suivante : en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique, pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. L'autorisation de mise sur le marché dans cette extension d'indication a été obtenue le 16 décembre 2022 par le laboratoire.

Il est à noter que LYNPARZA possède une autre indication dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Cette indication est en troisième ligne. Elle s'était vu octroyer un SMR important, une ASMR de niveau IV par rapport l'hormonothérapie par acétate d'abiratéron ou enzalutamide, et une absence d'ISP.

La revendication du laboratoire se fait dans un champ d'indication superposable à l'indication de l'AMM. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP. Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, il revendique LYNPARZA en intensification de traitement en le privilégiant pour les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique, pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

Je vous ai remis à titre indicatif la stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate hormonosensible métastatique, car l'utilisation de la chimiothérapie à cette ligne sera discutée plus tard. Ce qu'il faut retenir, c'est que le maintien de la castration par analogue de la GnRH tout au long du traitement, au stade du cancer résistant à la castration métastatique, est le traitement par une hormonothérapie de nouvelle génération, l'enzalutamide ou l'abiratéron, au choix, avec plus ou moins la chimiothérapie par docétaxel.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur la séquence thérapeutique optimale et le choix entre les différentes thérapeutiques tient compte de l'état général du patient, de son âge, de son profil clinique et de son souhait à propos des thérapeutiques disponibles.

Il faut aussi noter que le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique est défini, selon le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, par une testostéronémie inférieure à 50 nanogrammes par décilitre associée à une progression biochimique ou une progression radiologique malgré une suppression androgénique médicamenteuse ou chirurgicale.

Il faut aussi noter que le positionnement des protocoles de chimiothérapie n'est pas clairement établi. Ils sont recommandés selon différentes instances dans le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique chez les patients symptomatiques naïfs de docétaxel. L'utilisation peut être discutée chez les patients asymptomatiques qui présentent des signes de progression rapide de la maladie.

Dans le cancer de la prostate, des altérations germinales et/ou somatiques spécifiques des voies de signalisation ainsi que des voies de signalisation alternatives impliquées dans la progression tumorale ont été identifiées, en particulier chez les patients présentant une maladie métastatique progressive. Jusqu'à 30 % des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique présentent des altérations des gènes de réparation de l'ADN, HRR, qui sont présentées sur cette diapositive.

Ces altérations sont parfois des facteurs prédictifs de réponse à certaines lignes de traitement, ce qui souligne l'intérêt de rechercher ces altérations au sein du tissu tumoral ou de l'ADN circulant. Il apparaît nécessaire de stratifier ces patients en fonction de leur profil génomique et la prise en charge des patients ayant une altération des gènes HRR est parfois différente de celle des autres patients.

Il faut noter aussi que récemment, l'arsenal thérapeutique dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique a été enrichi par l'introduction de l'association fixe niraparib/acétate d'abiratéron, qui s'est vu octroyer un accès précoce pré-AMM en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1 ou 2.

La demande d'inscription et d'autorisation d'accès précoce repose sur les données d'une étude pivot de phase 3, l'étude PROpel, qui a été réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association olaparib + abiratéron par rapport à l'abiratéron seule, en termes de survie sans progression radiologique, qui correspondait au critère de jugement principal, et de survie globale.

La randomisation a été stratifiée sur la localisation des métastases, avec les métastases osseuses uniquement versus les métastases viscérales versus autres, et sur le traitement antérieur par docétaxel au stade hormonosensible métastatique.

Concernant les caractéristiques principales des patients inclus, comme vous le voyez, l'âge médian des patients était de 69 ans. Ils avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, un score de Gleason entre 8 et 10 pour la majorité d'entre eux. 62,7 % des patients étaient atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo. 22,5 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par docétaxel au stade métastatique. 24,9 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie indépendamment du stade. Enfin, les mutations des gènes HRR, selon le test de l'ADN circulant, ont été retrouvées chez 24,9 % d'entre eux.

Concernant les résultats principaux de l'étude, sur le critère de jugement principal, l'association abiratérone + olaparib a démontré une supériorité versus abiratérone seule avec un hazard ratio à 0,66 et un gain en médiane de survie d'environ 8 mois.

Concernant le critère de jugement secondaire qui était la survie globale, le test n'était pas statistiquement significatif à la date de l'analyse finale pour laquelle le laboratoire nous a récemment fait parvenir les résultats qui ont été présentés lors de ASCO des cancers urogénitaux.

La qualité de vie était un critère exploratoire et elle a été évaluée grâce à trois questionnaires.

Concernant la tolérance, les effets indésirables graves, de grade supérieur à 3 et ayant conduit à l'arrêt du traitement, étaient plus importants dans le groupe olaparib + abiratérone que dans le groupe abiratérone seule. Un événement de SMD-2AM a été identifié dans le groupe olaparib + abiratérone. On note 20 nouvelles tumeurs dans le groupe olaparib-abiratérone contre 18 dans le groupe abiratérone seule, et 7 événements de pneumopathie versus 3 dans le groupe olaparib + abiratérone.

Vous avez ici la courbe de Kaplan Meier sur le critère de jugement principal qui était la survie sans progression radiologique à la date de la première analyse intermédiaire, qui était l'analyse finale sur ce critère.

Il faut noter que des analyses en sous-groupe ont été effectuées sur la présence ou non de mutation HRR et sur le critère de survie sans progression radiologique. Elles étaient prévues a priori au protocole mais elles sont exploratoires. Ces analyses étaient cohérentes avec l'analyse principale.

Nous avons sollicité l'expertise du Professeur Dufour sur ce dossier, qui avait précédemment expertisé la demande d'inscription d'olaparib en troisième ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Il y a une contribution de l'association Cerhom qui nous est parvenue hier. Je laisse la parole au Professeur Dufour.

Patrick Dufour.- Merci beaucoup. Je ne vais pas reprendre tout le protocole puisqu'il a été très bien exposé avec les diapositives qui convenaient. Je vais plutôt aborder les problèmes que j'avais sur ce dossier. Tout d'abord, c'est un essai bien construit, c'est une phase 3 randomisée. Il y a un nombre de patients important, près de 800, avec un critère de jugement principal qui ne porte pas de problèmes, à savoir la survie sans progression radiologique, et un critère secondaire hiérarchisé qui est la survie globale. Après, il y a beaucoup de critères secondaires, comme habituellement, non hiérarchisés, comme habituellement.

La problématique qui s'est posée pour moi, d'une part, est la suivante. Nous avons déjà vu l'olaparib à plusieurs reprises. Il n'est pas indiqué seulement dans le cancer de la prostate mais dans bien d'autres tumeurs, en particulier dans des tumeurs de l'ovaire. On l'a vu également dans des cancers du côlon et dans des cancers du sein.

S'agissant du mécanisme d'olaparib, c'est quand même un médicament qui va avoir une action anti-poly(ADP-ribose) polymérase, c'est-à-dire l'enzyme qui permet la réparation de l'ADN quand il y a des lésions. On sait que les patients qui ont des mutations BRCA1/BRCA2 ont plus de ces lésions, donc dans ce sous-groupe il est logique qu'un inhibiteur augmente l'efficacité. C'est pour cela que dans l'immense majorité des cas, chaque fois qu'il y a eu un avis à donner sur ce médicament, il a toujours été restreint aux patients ayant des mutations sur les enzymes de réparation.

Dans cette étude, les patients ont été randomisés et stratifiés selon le site métastatique et selon le fait qu'ils aient eu du docétaxel avant ou pas, mais il n'y avait pas de stratification sur le statut HMMR, c'est-à-dire sur le fait qu'il y avait des mutations, en particulier sur les gènes BRCA1/2, mais ce ne sont pas les seuls qui soient impliqués là-dedans. On peut le regretter, mais c'est ainsi que l'essai a été effectué. Ce critère est quand même donné comme critère exploratoire, mais avec toujours les réserves que nécessite l'étude de ces critères exploratoires.

C'était ma première difficulté. Je regrette qu'il n'y ait pas eu cette stratification sur ce plan compte tenu des avis qui ont été donnés auparavant pour l'olaparib et de ce que vous venez de dire auparavant pour le niraparib.

Le deuxième élément qui m'a posé problème dans cette étude est le fait que dans les critères d'inclusion on prévoit le critère d'AMM, à savoir que la chimiothérapie ne soit pas indiquée. C'est quelque chose qui pour moi est assez vague. Autant, je comprends quand il y a une contre-indication à la chimiothérapie ou une non-éligibilité à la chimiothérapie, mais une non-indication, c'est un peu plus compliqué parce que c'est un mélange des trois.

Dans le cas particulier, on s'aperçoit que ces malades, pour une part d'environ 20 % à 25 %, ont déjà eu de la chimiothérapie avant, soit en adjuvant soit en néoadjuvant, ce qui n'est pas une pratique très fréquente en Europe mais qui existe dans d'autres pays et qui est reconnue. Là où c'est encore plus surprenant, c'est que dans les critères d'inclusion on accepte les malades qui sont en cours de docétaxel sous réserve qu'il n'y ait pas d'évolution.

Là, je ne comprends plus. Ce sont des cancers hormonosensibles métastatiques, donc ils sont dans un stade métastatique, mais ils sont stables voire en réponse et on peut les inclure dans l'étude. C'est-à-dire qu'évidemment, dans ce cas on arrête le docétaxel et on les passe dans les deux bras de randomisation. C'est quelque chose que personnellement je ne comprends pas. J'ai relu plusieurs fois la version du laboratoire en français et la version originale en anglais. Dans les deux cas de figure, c'est la même chose. Pour moi, c'est vraiment une difficulté.

Après, les résultats sont donnés de façon globale, ils ont été rapportés par le chef de projet. Les résultats sont vus par un comité indépendant, donc il y a une valeur qui est significative, et nous avons une amélioration de 8 mois. Cette amélioration est cliniquement pertinente,

sans discuter. Par contre, sur la survie globale, nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux bras. Peut-être est-ce trop tôt, mais toujours est-il que dans l'état actuel des choses il y a une tendance qui n'est pas significative.

Une chose m'a troublé. Vous savez que dans le cancer de la prostate, lorsqu'il est à un stade avancé, l'un des problèmes, ce sont les douleurs et la nécessité de prendre assez rapidement des antalgiques de palier 3, c'est-à-dire des opiacés. Je pensais que du fait qu'on avait un retard de progression, on devrait logiquement, mais la logique n'est pas toujours là, avoir un retard dans l'apparition des douleurs dans le bras expérimental et un retard dans l'utilisation des opiacés. En fait, il n'y en a pas. Il n'y a pas de différence entre les deux bras, ce qui m'a laissé un peu perplexe, mais il en est ainsi.

Ensuite, dans la construction de l'essai, il n'y a pas de bras de docétaxel puisque dans leur définition il ne fallait pas qu'il y ait d'indication. Il est à noter que ces patients auraient pu potentiellement recevoir du docétaxel. D'abord, ils en avaient eu auparavant en adjuvant. S'ils avaient répondu au néoadjuvant en particulier et s'il y avait un laps de temps suffisant, c'est-à-dire un délai sans traitement suffisant, il y avait une indication à reprendre le traitement dans ce cadre, quel que soit le type de tumeur.

Deuxièmement, on s'aperçoit que 20 % des patients qui évoluent ont du docétaxel, donc s'il n'était pas indiqué je ne vois pas pourquoi on leur en donne.

Troisièmement, on aurait pu se dire « ce sont des patients âgés », puisque comme vous le savez le cancer de la prostate n'est pas une tumeur des gens jeunes, mais en fait, près de 35 % des patients ont moins de 65 ans et donc potentiellement peuvent recevoir de la chimiothérapie.

On peut donc regretter que ce critère de non-indication ne soit pas clairement affirmé.

Le deuxième élément est que nous avons donné il y a quelque temps une autorisation à l'olaparib en troisième ligne uniquement chez les patients avec mutation BRCA1/2. Là, nous sommes dans une indication où il n'y a plus de séparation entre les deux, ce qui entraîne quand même une certaine contradiction.

Après, on peut regarder les études en sous-groupe, il y a toujours de grosses réserves là-dessus.

En ce qui concerne les stratifications, c'est-à-dire les lésions osseuses ou viscérales ou autres, il n'y a pas de différence de résultats. Entre les patients qui ont eu du docétaxel ou non avant, il n'y a pas de différence non plus.

Si nous regardons ce qui nous intéresse un peu plus mais qui n'a pas la même valeur bien entendu puisque c'est exploratoire, c'est-à-dire entre les patients qui avaient des troubles de réparation des enzymes ou qui n'en avaient pas, on s'aperçoit quand même que le gain est plus important pour les patients qui ont des anomalies, des mutations sur les gènes de réparation.

Les résultats qui ont été donnés par le chef de projet concernant l'étude des gènes de réparation sur cellules circulantes. Effectivement, dans les deux cas on a quelque chose qui

est significatif, avec une borne supérieure qui est quand même à 0,97 pour ceux qui n'en ont pas, mais enfin elle est en dessous de 1 donc il faut en tenir compte. Par contre, quand c'est fait sur du tissu tumoral, ce qui est aussi fréquemment fait, ce n'est plus significatif pour ceux qui n'ont pas de mutation puisqu'autant qu'il m'en souviens, on doit être à 1,02 ou à 1,15, je ne sais plus.

C'est un peu le problème que j'ai dans cette étude.

Globalement, il y a une toxicité plus importante, et nous pouvions nous y attendre, avec la combinaison des deux. Il n'y a pas de décès lié au médicament. Il y a plus d'arrêts et de réductions du traitement. C'est logique puisqu'on ajoute un médicament qui a une certaine toxicité, mais cette toxicité est manageable. Il n'y a pas de toxicité rédhibitoire, dans une maladie qui est quand même à potentiel mortel, il faut le rappeler.

Ensuite, il y a une étude de qualité de vie. J'ai toujours des petites divergences sur l'interprétation parce que c'est non hiérarchisé, mais c'est une étude de qualité de vie qui est quand même bien faite. Il y a plusieurs échelles de qualité de vie, elles sont toutes validées. Il y a 80 % de réponses au questionnaire et on s'aperçoit qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux bras. C'est un élément important, puisqu'on s'adresse à des patients qui ont un pronostic qui n'est pas bon, donc si on ne gagne pas en survie il faut qu'au moins on n'altère pas la qualité de vie, ce qui est le cas dans le cas présent.

Globalement, il faut regarder les résultats tels qu'ils sont. Si on prend l'ensemble de la population, nous avons un gain de 8 mois en survie sans progression sur le plan radiologique, puisqu'on ne tient pas compte des taux de PSA, mais sans que cela ne permette de retarder l'apparition des douleurs ou des antalgiques. Nous n'avons pas de gain sur la survie globale et nous n'avons pas d'altération de la qualité de vie. Certes, c'est une étude secondaire et exploratoire, mais enfin quand même il n'y a pas de différence. Il y a une toxicité qui est un peu plus importante mais qui n'est pas rédhibitoire.

Après, on peut regretter :

- qu'il n'y ait pas eu de stratification selon le statut HMMR, mais il en est ainsi, c'est le design de l'étude ;
- qu'il n'y ait pas eu d'étude par rapport au docétaxel dans cette situation, mais là également c'est le design de l'étude qui a été ainsi conçu et nous n'avons pas la réponse.

On aurait pu se poser la question de savoir ce que donnerait l'olaparib seul. Nous n'avons pas la réponse non plus puisque le design n'est pas prévu. J'ai donc quelques questions en suspens pour lesquelles je n'ai pas de réponse. J'ai passé des heures à essayer de comprendre et je ne trouve pas une réponse qui me satisfasse.

J'en reste, sur un plan de médecin oncologue, sur le fait que nous avons un gain global de 8 mois et c'est quand même important, même s'il n'y a pas de gain en survie globale, et dans la mesure où nous n'avons pas d'altération de la qualité de vie.

Pour moi, globalement, si nous en restons au dossier de droit commun, c'est un SMR important du fait de ce gain de survie sans progression. Par contre, ils demandent une ASMR IV en stratégie et je pense que c'est une ASMR IV par rapport à l'abiratéron. Par rapport aux autres nous n'en savons rien, puisque cela n'a pas été étudié. Pour moi, il n'y a pas d'ISP dans cette situation.

Voilà dans les grandes lignes mon opinion sur la partie du dossier de droit commun. Voulez-vous que j'embraye sur l'accès précoce ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Vu que nous ferons deux votes, je pense que nous ferons l'accès précoce après. Il y a une contribution d'association, puis nous passerons aux questions sur le droit commun.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Cerhom est une association non agréée qui réunit environ 200 personnes et 10 bénévoles. Elle a réalisé une enquête auprès de 80 patients atteints de cancer de la prostate, avec 7 patients métastatiques. Évidemment, on voit une dégradation de la qualité de vie avec des critères d'autoévaluation qui ont été saisis dans l'enquête. Sur les 7 patients métastatiques interrogés, 3 étaient résistants à la castration, entre 60 et 70 ans, tous 3 sous docétaxel et hormonothérapie de nouvelle génération.

En rapport avec l'accès précoce, ils citent EORTC et ALQ-C30 dans les questionnaires de qualité de vie.

Sur les traitements actuels, ils citent l'abiratéron et l'enzalutamide, la chimiothérapie docétaxel-cabazitaxel et la radiothérapie dite symptomatique, toujours dans cette indication du cancer métastatique.

Ils ont une citation sur l'absence d'étude génétique, de recherche du BRCA notamment et des voies de réparation de l'ADN. Ils disent « information encore pas accessible et diffusée, et peu de patients se voient proposer une procédure de recherche de mutation de gène ».

Pour eux, c'est indispensable parce que c'est un espoir fondamental en termes de gain de survie.

Ils ne citent pas d'expérience avec le produit actuel, mais sur les améliorations attendues, ils voient dans LYNPARZA une alternative, une solution réellement efficace, notamment au vu des essais cliniques et de PROpel, qui viendrait compléter l'hormonothérapie actuelle.

Ils citent l'ASCO et l'ESMO 2022 qui sont globalement très favorables au LYNPARZA.

Ils disent que la population cible est importante en l'espèce. Ils ont eu deux entretiens avec deux médecins oncologues. Là, ils disent que les médecins évoquent des effets secondaires comme l'anémie, la fatigue et les troubles digestifs et ils se posent la question de la mise en perspective de ces effets avec ceux d'une chimiothérapie qui seraient de nature à faire hésiter le patient. Ils disent, je cite, « d'expérience, nous nous appuyons sur des années d'échanges directs avec les malades dans le cadre du centre d'écoute de l'association et il nous semble que les craintes évoquées en termes d'effets indésirables sont sans rapport avec le bénéfice démontré par l'étude PROpel en termes de survie globale ».

En synthèse, pour eux, c'est une alternative importante. Ils demandent un recueil des indicateurs de qualité de vie.

À la fin, ils voient LYNPARZA comme une véritable alternative et comme une solution réellement efficace, en termes de durée de survie globale et de durée sans évolution des métastases.

« Les patients ne sauraient supporter qu'un médecin connaisse une possibilité de traitement mais n'en parle pas à son patient faute de prise en charge. »

Ils terminent en disant que « l'existence et l'accès à ces alternatives sont un élément psychologique fort pour le patient, son entourage et le médecin ». Encore une fois, ils disent qu'ils ne sont pas dans le domaine du confort mais de la survie.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu peux quand même leur faire passer que sur la survie globale, ils se sont plantés un peu.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'avais une question à Patrick. Quel est l'intérêt clinique d'une survie sans progression s'il n'y a pas d'amélioration de la qualité de vie ?

Patrick Dufour.- Pour un patient, il est toujours très important de ne pas avoir de signe de progression, sur un plan psychologique, quelle que soit la pathologie. Même si la progression est juste un marqueur, c'est un sujet d'angoisse. Ici, pendant quelques mois, et dans ce cas particulier pendant ces 8 mois, de ne pas avoir de signe de progression, c'est-à-dire de voir son oncologue et qu'il dise « il n'y a pas d'évolution, c'est calme », est rassurant même si cela ne se traduit pas par un gain de survie. Là, il n'y a pas de gain de survie. L'association dit que cela améliore la survie, ce n'est pas le cas. Il n'y a pas de différence de survie globale.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Dans les indicateurs de qualité de vie, on ne retrouve pas d'impact non plus.

Patrick Dufour.- Non, il n'y a pas d'altération de la qualité de vie. Simplement, je suis perturbé parce que ce qui fait mal, ce sont les lésions osseuses. On aurait dû gagner en délai de survenue des douleurs osseuses et en délai à l'utilisation des antalgiques de niveau 3. La réponse est que non, et c'est perturbant mais c'est ainsi.

Bon, il y a 8 mois de gain de survie sans progression, je crois qu'il faut en tenir compte. C'est pour cela que le niveau IV me paraît être le maximum que l'on puisse faire. Après, il y a cette interrogation sur le docétaxel. On ne sait pas ce que cela donne par rapport au docétaxel puisque l'essai n'a pas été fait et malgré toutes les lectures que j'ai pu faire, je n'ai toujours pas compris pourquoi on prenait des malades pour lesquels la chimiothérapie n'était pas indiquée alors qu'on leur avait donné avant et qu'on leur donnait après. Bon, il en est ainsi. C'est peut-être pour avoir plus de patients, je n'en sais rien. Je n'ai pas d'explication là-dessus.

Il est très regrettable, et c'est ce que souligne également l'association de patients, que nous n'ayons pas d'étude de l'impact du statut HMMR sur les résultats. Quand on regarde les courbes, mais là je vais faire bondir Madame Chevret si elle est là, les courbes dans le sous-groupe avec mutation sont nettement meilleures que celles où il n'y a pas de mutation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Patrick. J'avais deux questions, l'une sur la survie et l'autre sur les douleurs. Il me semble que quand on regarde les courbes de survie, il y a une ébauche de divergence et peut-être que la non-significativité statistique est simplement due à l'absence d'un recul suffisant. C'est ma première question.

Deuxièmement, en ce qui concerne les douleurs, et je n'ai pas regardé dans le dossier de manière approfondie, est-ce que l'absence d'effet sur les douleurs ne serait pas due au fait que le pourcentage de patients qui avaient des douleurs était peu important et que finalement, l'essai n'avait pas la puissance suffisante pour trouver une différenciation ?

Patrick Dufour.- C'est possible, mais là, même si je n'ai pas les chiffres en tête, il n'y avait vraiment pas de différence importante entre les deux bras en termes de survenue des douleurs et d'utilisation d'opiacés.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Par exemple, s'il n'y avait que 10 % des patients qui avaient des métastases douloureuses ?

Patrick Dufour.- Cela peut jouer, c'est vrai. C'est l'effet taille. Je suis d'accord. Je peux retrouver cela dans les minutes qui viennent mais je n'ai pas le pourcentage de patients qui avaient des douleurs au départ.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je peux vous le citer. Le score de douleur à l'initiation du traitement, à la randomisation, était de 0 — pour une absence de douleur — chez 35 % des patients. Il était gradé « faible », donc de 1 à 2 sur une échelle de 10, chez 43,6 % des patients. Les patients qui avaient des douleurs sévères, c'est-à-dire supérieures ou égales à 6, étaient 5,8 % dans un groupe et 7,5 % dans le groupe comparateur. Ils étaient donc un tiers sans douleur et 43 ? 6 % avec des douleurs faibles.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce que ceci n'explique pas cela ?

Patrick Dufour.- Pas forcément. Il y a un groupe qui progresse plus vite, puisqu'il y a une différence de 8 mois et cette différence est radiologique donc elle est par définition sur les lésions osseuses, puisque c'est là que se situent les métastases dans les cancers de la prostate. Par conséquent, normalement devrait apparaître une symptomatologie douloureuse. D'ailleurs, c'est comme cela qu'on détecte la progression tumorale. Il est donc un peu perturbant qu'on n'ait pas de différence. J'en reste là.

Ensuite, sur ta première question, effectivement on a l'impression que cela se détache un peu. Peut-être que les données ne sont pas encore matures. Je veux bien le croire. Pour l'instant, le HR est à 0,81 avec une barre supérieure à 1. Peut-être, mais enfin pour l'instant il n'y en a pas. On juge sur l'étude qui nous est donnée.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le chef de projet nous a donné une mise à jour récente là-dessus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Là, vous avez les résultats pour l'analyse finale, donc il n'y a plus d'analyse attendue sur le critère de survie globale, et on est bien non-

significatif avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 1,00 et un p supérieur au p qui a été défini a priori pour ce test en prenant en compte la gestion du risque alpha due à la multiplicité des tests. Là, nous avons vraiment les données matures à la date de la fin de l'étude sur ce critère.

Patrick Dufour.- En complément de ce que dit le chef de projet, je n'ai pas trouvé dans le CSR les données de survie globale selon le statut HMMR. Nous avons les courbes pour la survie sans progression dans les deux groupes, mais pour la survie globale, personnellement, je ne les ai pas vues.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Comme ce n'est pas significatif, ils n'ont pas été testés. Là, nous n'avons pas encore le CSR avec ces données, les données les plus récentes qui ont été présentées en congrès récemment. Le CSR est toujours en cours d'actualisation pour le moment.

Patrick Dufour.- Si vous voulez, le fait de ne pas avoir cette information est quand même un gros problème et si vous décidez de donner un accord pour ce produit, il faudrait quand même signaler dans un petit alinéa que les résultats sont plus marqués chez les patients pour lesquels on a mis en évidence des anomalies des systèmes de réparation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il faudra rappeler également dans la stratégie que, comme l'a demandé l'association, c'est quelque chose qui devait être fait maintenant de façon courante.

Patrick Dufour.- Oui. Paradoxalement, dans cette étude, les résultats ne sont pas tout à fait identiques selon qu'on fait le test sur les cellules circulantes ou sur la tumeur. La plupart du temps c'est fait sur la tumeur, mais en bon, cela peut se faire sur les cellules circulantes. C'est significatif dans les deux cas de figure, c'est-à-dire qu'il y ait mutation ou non, quand on est sur les cellules circulantes. Cela ne l'est pas sur tissu tumoral.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick, avant que tu ne nous quittes quelques instants le temps que nous votions, je veux te poser une question. En tant que cancérologue, considères-tu que cet effet thérapeutique qui nous paraît faible reste pertinent ?

Patrick Dufour.- Pour moi, il est pertinent, effectivement. Simplement, le laboratoire demande une ASMR IV dans la stratégie. Là, cela me paraît difficile puisque nous n'avons aucune donnée par rapport au docétaxel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, merci. À tout à l'heure.

(Patrick Dufour quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, j'ai une question naïve. Sur ce tableau que nous voyons, les intervalles de confiance sont 0,67 et 1,00. Si c'était 0,67 et 0,99, nous dirions que c'est significatif. Sommes-nous bien d'accord ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie, Vas-y.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est le dogme du p, tu as raison. La signification statistique est basée sur la question de savoir si l'effet est compatible avec l'intervalle de confiance. L'intervalle de confiance donne toutes les valeurs compatibles avec les données pour mesurer l'effet. Là, c'est compatible avec un effet de 1, c'est-à-dire une absence d'effet. Quant à 0,99, oui, c'est significatif mais est-ce plus pertinent ? Je n'en suis pas sûre.

Un chef de projet, pour la HAS.- Après, le p était supérieur au p qui avait été défini a priori pour ce test en prenant en compte la gestion de l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce qui est paradoxal, c'est que le HR non muté en bleu est significatif et que le HR muté ne l'est pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils n'ont pas fait de test d'interaction, là encore.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis d'accord. Là nous ne le prenons pas en compte, mais quand on nous disait tout à l'heure que cela marchait théoriquement mieux chez les mutés, c'est à prendre avec des pincettes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est plutôt le contraire.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est plutôt le contraire, quand même.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce que ce n'est pas un effet de nombre faible ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Peut-être, je ne sais pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le nombre joue sur l'intervalle de confiance. Il ne joue pas sur ton estimation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Patrick Dufour parlait du critère principal, là où il y avait une distinction à faire dans l'analyse en sous-groupe qui est exploratoire, pas sur l'OS.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord, mais cela veut dire que cela ne marche pas terrible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous allez avoir à vous déterminer pour savoir si vous considérez, avec ce que vous avez entendu, que c'est pertinent. Nous allons nous prononcer dans tous les cas vis-à-vis du comparateur de l'étude. Que demandent-ils ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils demandent un ISP, un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous étions pour une absence d'ISP. Le SMR important nous paraissait être un élément vis-à-vis du comparateur. Le niveau d'ASMR est de IV ou V selon que vous suiviez ou non les propositions que nous a faites Patrick, versus abiratérone seule.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Sauf si je me trompe, nous devrions discuter de l'obligation de la recherche de la mutation.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai dit que je pensais qu'il serait important que nous insistions dans tous les cas sur le fait de dire dans la stratégie qu'il faut vivement souhaiter que cette recherche soit faite, comme tu le disais et comme le disait l'association.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est juste une recommandation, alors ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense. C'est exploratoire là-dedans, donc nous ne pouvons pas nous prononcer là-dessus.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Chez ceux où ce n'est pas connu en bas du tableau, il n'y a pas de différence en PFS.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais tu as vu qu'il n'y avait pas de différence dans l'autre sens tout à l'heure sur le HR. Il n'y avait pas de survie globale.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Là, on ne va valoriser que la PFS.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble que nous ne pouvons pas trop nous prononcer là-dessus.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Que voulez-vous faire de la mutation ? L'estimation ponctuelle de l'effet reste positive si c'est non muté.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, je crois que nous ne pouvons pas.

Serge Kouzan, membre de la CT.- En plus, les chiffres du bas concernent 30 patients alors que c'est un chaland de 400 patients dans l'essai clinique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, je crois que nous ne pouvons pas aller là-dessus. Nous votons, s'il vous plaît.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau IV.