



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 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. ORGOVYX - Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à ORGOVYX, qui va nous être présenté par le chef de projet et Julien.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui l'inscription d'ORGOVYX, dont la DCI est relugolix, en comprimé pelliculé de 120 milligrammes. Relugolix est un antagoniste des récepteurs de la GnRH qui a la particularité d'être utilisé par voie orale en une prise par jour. L'inscription concerne les listes ville et hôpital. Relugolix a obtenu une indication AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant via une procédure centralisée le 29 avril 2022.

Les revendications du laboratoire concernant cette inscription sont un SMD important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données de l'étude HERO, qui est une étude de phase 3 de non-infériorité, randomisée selon un ratio 2 : 1, qui a été réalisée en ouvert, comparative versus la leuproréline et qui a été réalisée chez 930 patients adultes. Il y avait en tout 622 patients dans le groupe relugolix et 308 patients dans le groupe leuproréline et tous les patients étaient atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant. Il est à noter cependant qu'il y avait 62 % de l'effectif qui était à un stade avancé.

Le critère de jugement principal était le taux de castration médicale définie comme l'obtention et le maintien d'une testostéronémie inférieure à 50 nanogrammes par décilitre pendant 48 semaines. L'analyse de ce critère de jugement a été réalisée en deux temps. En premier, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la probabilité cumulée de castration médicale devait être supérieure ou égale à 90 %. Puis, si cette condition était respectée, la non-infériorité avec le groupe leuproréline était testée.

L'analyse a été réalisée dans la population ITT modifiée et au décours d'une analyse de sensibilité dans la population per protocole. Les résultats que vous voyez à l'écran sont dans la population per protocole. Au total, relugolix a montré sa non-infériorité par rapport à la leuproréline avec un taux de castration médicale à 96,5 % versus 89,7 %, avec une différence de 6,8 % et un intervalle de confiance à 95 % compris entre 2,9 % et 10,7 %.

Concernant les critères de jugement secondaires, ils étaient hiérarchisés avec gestion du risque alpha. La supériorité a été démontrée sur le délai de survenue de castration médicale lors du premier mois. En revanche, il n'y a pas de différence démontrée sur la survie sans résistance à la castration. La qualité de vie était exploratoire. Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents sont ceux retrouvés au décours d'une castration médicale.

C'est le Docteur Julien Peron qui a expertisé le dossier, je lui laisse la parole.

Julien Peron, membre de la CT.- Merci beaucoup. Nous sommes dans le cancer de la prostate. Effectivement, l'indication discutée, et j'insiste dessus parce que j'y reviendrai en conclusion, est le cancer de la prostate avancé hormonodépendant, avec du coup une sorte de flou sur la

définition du cancer de la prostate avancé que nous avons déjà discuté lors de la réévaluation il n'y a pas si longtemps que cela du FIRMAGON, l'autre antagoniste de la LH-RH.

Il y a en effet plusieurs indications de suppression androgénique dans le cancer de la prostate. Il y a l'indication adjuvante voire néoadjuvante dans le cancer de prostate localisé, il y a l'indication dans la récurrence biochimique sans métastase en cas de récurrence sur le PSA, et il y a évidemment l'indication systématique en cas de maladie métastatique.

Historiquement, la suppression androgénique se fait par agoniste de la GnRH, voire encore plus historiquement par des techniques chirurgicales de pulpectomie. Il y a un autre antagoniste de la LH-RH qui existe, le FIRMAGON, et qui est utilisé par voie sous-cutanée mensuelle. Il a été pris en charge par la solidarité déjà sur une démonstration de non-infériorité pour obtenir une suppression androgénique efficace.

Je fais un commentaire sur le fait que pour les patients qui sont au stade métastatique, donc typiquement les maladies d'emblée métastatiques, le standard de traitement n'est pas limité à la suppression androgénique. Sont associés, en fonction du niveau de risque et de la charge tumorale métastatique, une chimiothérapie par docétaxel et/ou une hormonothérapie de deuxième génération, la première arrivée dans cette indication étant l'acétate d'abiraterone, qui a été évaluée par la commission de la transparence le 16 mai 2018 et qui a un SMR important et une ASMR III dans cette indication sur les données de l'essai LATITUDE.

Le relugolix arrive, c'est un deuxième antagoniste de la GnRH qui a la grande particularité d'être sous forme orale. On va dire que c'est le premier supprimeur androgénique de forme orale. L'étude HERO avait inclus des patients qui avaient une vraie indication de suppression androgénique dans le cancer de la prostate mais quelle que soit l'indication, c'est-à-dire que ce soit un cancer de la prostate métastatique localement avancé, non curable ou en récurrence biochimique, qui étaient les trois indications.

C'était un essai qui était construit comme une non-infériorité avec une évaluation de la non-infériorité à 48 semaines sur le taux de testostéronémie qui devait être effondré. Méthodologiquement, il me semble qu'en tout cas sur ce critère-là c'est très bien démontré, puisque l'essai n'était pas construit comme un essai de supériorité mais on peut constater que le taux de patients avec effectivement une suppression androgénique efficace à 48 semaines est supérieur en tout cas numériquement, dans le bras expérimental par rapport au bras agoniste LH-RH leuprolide, avec un intervalle de confiance de la différence entre les deux qui exclut le 0. Si jamais il y avait eu un test de supériorité réalisé, il aurait été probablement statistiquement significatif, mais ce n'est pas le cas.

Par contre, il y a eu des analyses qui s'intéressaient non pas à l'efficacité de la castration mais à des critères plus proches du devenir oncologique des patients. Notamment, il y a eu un amendement pour augmenter le nombre de patients qui avaient une maladie métastatique afin de pouvoir étudier la survie sans progression du PSA dans la population métastatique et là, on n'a pas de différence. C'est évidemment exploratoire, mais même de façon exploratoire, il n'y a pas de différence numérique entre les évolutions oncologiques de ces patients.

Au niveau de la tolérance, les événements constatés sont largement dominés par les effets attendus de la suppression androgénique, et notamment les douleurs articulaires, la fatigue,

les bouffées de chaleur, la constipation et l'hypertension. Il est à noter, et c'est une remarque intéressante parce que cela rejoint celle que nous avons pu réaliser par le passé avec le FIRMAGON qui est l'ancien antagoniste de LH-RH, qu'il semble y avoir moins d'événements cardiovasculaires avec les antagonistes de la LH-RH qu'avec les agonistes de la LH-RH.

Au total, si on s'intéresse au critère de jugement, à mon sens on peut considérer que la non-infériorité du relugolix par rapport à un agoniste de la LH-RH est très bien établie.

On peut se poser la question de la pertinence de ce critère de jugement. Il me semble que c'est vraiment admissible dans le sens où le but de ces traitements est vraiment de réaliser la suppression androgénique, et d'ailleurs on utilisait avant la pulpectomie, donc avoir une alternative qui n'a pas de problème de tolérance pour réaliser cette suppression androgénique peut être considéré comme une bonne chose, puisque l'objectif est vraiment chez ces patients d'obtenir la suppression androgénique, quel que soit le moyen, j'ai envie de dire.

Par contre, il n'y a même pas d'embryon de démonstration d'un bénéfice clinique de ce médicament par rapport au leuprolide. La toxicité semble identique. La question est donc de savoir quel est l'intérêt d'utiliser ce nouvel antagoniste par rapport à ce qui existe déjà. Il y a un intérêt qui est commun aux antagonistes de la LH-RH par rapport aux agonistes de la LH-RH, c'est d'éviter l'effet flare-up, c'est-à-dire l'effet de stimulation initiale des cellules cancéreuses pendant les premières semaines de traitement par les agonistes de la LH-RH avant d'obtenir la suppression androgénique. C'est un phénomène qui était déjà évité par le précédent antagoniste et qui est du coup également évité par ce nouvel antagoniste. Cela ne le différencie donc pas du FIRMAGON mais cela le différencie des agonistes de la LH-RH, et ce n'est valable qu'en cas d'indication métastatique.

L'autre intérêt est donc la voie orale. Evidemment, c'est un avantage qui permet d'éviter les piqûres, mais c'est un avantage qu'il faut remettre dans le contexte. Quand on utilise les agonistes de la LH-RH, ce sont des piqûres qui sont réalisées tous les trois mois, voire plus, certes toujours avec une pénibilité des piqûres, mais tous les trois mois. C'est donc à mettre en perspective quand même. À l'inverse, avec la voie orale, il y a un possible problème d'observance que l'on peut imaginer sur ces traitements qui sont en général utilisés au très long cours.

Une fois que nous avons dit cela, il me semble qu'il est assez clair que si ce médicament était approuvé, il ne deviendrait pas le standard qui remplacera tout le reste dans la prise en charge des patients pour le risque de mauvaise observance avant tout. Par contre, il a l'air de marcher aussi bien que les autres et cela peut être une solution pour certains patients, notamment les patients chez qui les agonistes de la LH-RH ne permettent pas de réaliser une castration suffisante sur les dosages itératifs de testostéronémie. Le standard est en général d'utiliser, dans ce cas, le FIRMAGON. Les injections de FIRMAGON sont un peu plus douloureuses et sont mensuelles. Dans ces cas-là, chez certains patients à l'observance attendue bonne et qui se plaignent des douleurs sous FIRMAGON, il me semble que c'est une option thérapeutique qui serait intéressante.

À la lumière de cela, je ne vois pas de raison, si on propose une ASMR, de faire autre chose qu'une ASMR V. Par contre, pour ce qui est de la quantification du SMR, c'est une molécule

qui marche pour obtenir la castration, donc un peu comme les autres supprimeurs androgéniques, je proposerais de l'aligner notamment avec le FIRMAGON, c'est-à-dire avec un SMR important.

Je me pose la question par rapport à l'indication revendiquée parce que j'ai l'impression que nous faisons un peu la même histoire que pour le FIRMAGON. La première indication du FIRMAGON était également le cancer de la prostate avancé hormonodépendant, puis cela a posé problème car cela ne correspondait pas à l'étude qui a inclus des patients beaucoup plus larges que des cancers de prostate avancés, si la définition de cancer avancé est la maladie métastatique. Nous avons donc dû réévaluer a posteriori le FIRMAGON dans ses nouvelles indications qui étaient le cancer de prostate localement avancé et localisé à haut risque de récurrence.

C'est un commentaire, mais comme je crois que nous n'avons pas bien le choc que d'évaluer le médicament dans l'indication qui nous est proposée, je ne suis pas sûr que nous puissions en faire grand-chose.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Julien. Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Julien. Ta présentation était très claire. Simplement, l'observance a-t-elle été évaluée dans l'étude ?

Julien Peron, membre de la CT.- Oui. Elle était plutôt bonne, mais c'était une étude. Dans l'étude, cela se voit avec le critère de jugement principal qui est l'efficacité de la castration. Il faut être pragmatique, si jamais il y avait eu de sérieux problèmes d'observance, on aurait eu plutôt une moins bonne efficacité sur le critère de jugement principal qui est la suppression androgénique.

On peut retrouver les chiffres exacts, ils ont été évalués et ils sont fournis, mais globalement, je m'étais dit que c'était plutôt bien puisque ce n'était pas très différent entre les deux bras de traitement. Néanmoins, ce sont des patients inclus dans une étude, donc chez qui on attend une observance meilleure. Je ne l'ai pas noté dans mon rapport du coup les chiffres m'échappent, mais globalement, l'observance était tout à fait correcte dans l'étude mais avec le biais potentiel que les patients inclus dans les études sont mieux surveillés et probablement plus motivés que la moyenne à observer le traitement administré.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Dominique Tregoures ?

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Comme c'est un médicament qui va être délivré en ville, je voulais savoir s'il y avait des problèmes au niveau des interactions médicamenteuses, en sachant que cela s'adresse à des personnes qui sont souvent polymédicamentées. De ce côté, y aura-t-il des précautions à prendre ?

Julien Peron, membre de la CT.- Il n'y a pas de problème avec le FIRMAGON en particulier, donc je ne pense pas non plus qu'il y en ait spécifiquement avec celui-ci. Je ne vous cache pas que je ne peux pas non plus me targuer de connaître parfaitement le schéma d'interaction du médicament.

Pierre Cochat, Président.- Est-ce que le chef de projet a des compléments de réponse sur ce sujet ? Non ?

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Est-ce un médicament facile à avaler ? Cela peut être un frein justement à l'observance. Parfois, il y a des comprimés vraiment très gros à avaler.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je crois que ceux-là sont assez petits. Ils font 1 centimètre.

Julien Peron, membre de la CT.- Je n'en ai aucune expérience clinique, donc je ne sais pas pour la taille.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela fait 1,1 centimètre de long et 8 millimètres de large.

Pierre Cochat, Président.- C'est assez standard.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Il y a quelques interactions, mais pas chères.

Un chef de projet, pour la HAS.- A priori, avec les inhibiteurs de la PGP il faut prendre l'ORGOVYX avant étant donné qu'ORGOVYX est un substrat de la Pgp, donc c'est pour cela qu'il a une interaction. C'est tout. C'est un inducteur faible du cytochrome IIIA, mais cela n'a pas l'air important.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Catherine Simonin ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Bonjour. Je voudrais parler de l'observance. Elle a été à peu près bonne dans l'étude, mais cela a-t-il été accompagné d'une éducation thérapeutique ? C'est quand même une modification du parcours de soins que d'aller fidéliser un patient vers son médecin. C'est peut-être bien pour le suivi, mais c'est aussi contraignant, vu l'état de notre système de santé, pour obtenir les rendez-vous et ainsi de suite. N'y a-t-il pas un avantage à avoir un traitement en ville plutôt qu'à aller le prendre à l'hôpital ?

Julien Peron, membre de la CT.- Le comparateur est également réalisé en ville. Ce sont des injections sous-cutanées réalisées par les infirmières à domicile.

Catherine Simonin, membre de la CT.- D'accord. Je n'avais pas cette information. Merci.

Pierre Cochat, Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai deux questions un peu naïves. D'abord, comment détermine-t-on l'hormonodépendance d'un cancer de la prostate ? Deuxièmement, quelle est la relation dose-effet entre la suppression androgénique et l'effet antitumoral dans le cancer de la prostate ?

Julien Peron, membre de la CT.- La première réponse, c'est qu'un cancer de prostate est hormonodépendant jusqu'à preuve du contraire. En gros, il est hormonodépendant tant qu'il n'est pas résistant, anciennement à la castration et maintenant à la suppression androgénique.

La deuxième réponse est « oui ». Dans toutes les études qui ont été faites, qui sont assez anciennes mais qui n'ont pas de raison d'être obsolètes, il y avait une progression des malades en fonction du seuil de testostéronémie, ce qui fait que la testostéronémie doit être, et je pense est, systématiquement suivie pour vérifier l'efficacité de la suppression androgénique, avec des débats évidemment sur le seuil, puisque plus c'est bas mieux c'est, mais les seuils très bas sont parfois difficiles à obtenir, notamment avec les agonistes mais encore plus avec les antagonistes. Oui, il y a une vraie dépendance entre le niveau de testostérone et la progression de la maladie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je comprends donc qu'il y a une certaine tolérance. On tolère qu'il y ait encore un peu de testostérone.

Julien Peron, membre de la CT.- Oui, il en reste toujours un peu. C'est un seuil à 50 qui est visé en règle générale.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je me demandais si nous avions une estimation de la différence sur le critère de jugement principal sur la population concernée par l'AMM, c'est-à-dire sur les 60 % qui sont de stade avancé. Même si cela a l'air relativement flou et qu'il n'y a qu'un seul tiers des malades qui sont métastatiques, il y a quand même un tiers des malades qui, si j'ai bien compris, ont une forme soit localisée soit indéterminée.

C'est quand même la population cible donc un tiers, c'est énorme. Je me demandais si nous avions une étude, au moins une recherche d'interaction. L'effet est-il constant quel que soit le type de malade ? Là, nous sommes en train d'extrapoler un résultat global à un sous-groupe, ou alors je n'ai pas compris.

Julien Peron, membre de la CT.- Clairement, cela m'embête. J'aurais préféré que l'indication soit le cancer de la prostate tel qu'inclus. Cela m'embête parce que j'ai l'impression que nous refaisons la même histoire que pour le FIRMAGON.

Certes, là où on a le plus envie des antagonistes par rapport aux agonistes, c'est dans le cancer de la prostate avancé, notamment parce que quand les antagonistes ont été développés c'était avant tout pour éviter l'effet flare-up, mais en réalité, ce qui s'est passé avec le FIRMAGON, c'est que quand la castration était difficile à obtenir avec les hormonothérapies au stade localisé, du coup, on va dire que hors AMM, les gens switchaient quand même pour le FIRMAGON.

Du coup, j'ai l'impression que nous sommes en train de refaire pareil donc je ne comprends pas bien le rationnel de prendre une sous-partie de la population de l'étude. Y a-t-il eu des interactions ? Je ne crois pas. En avez-vous vu ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce que c'est recherché ou est-ce que ce n'est pas étudié ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je ne l'ai pas vu, en tout cas.

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

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ma deuxième question est pour toi. J'ai vu que la prise en charge des malades qui avaient des métastases n'était pas conforme aux recommandations. Cela a-t-il pu influencer sur ces résultats ? Est-ce que dans ce sous-groupe, notamment dans le bras contrôle, cela ne revient pas à dire que la prise en charge n'était pas optimale ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je n'aurais pas inclus en 2019 un patient dans cette étude s'il avait été au stade métastatique. Je pense que c'est lié au caractère international de l'étude et aux délais d'accès aux médicaments dans les pays à l'époque. Probablement que les patients inclus sont des patients qui n'avaient pas accès notamment aux monothérapies de deuxième génération à ce moment-là.

Après, comme le critère de jugement principal est la suppression androgénique, du coup non, je n'ai pas de raison de suspecter que cela interfère avec cela. Par contre, si le raisonnement avait été bâti sur l'efficacité oncologique du traitement, cela aurait été un vrai problème de considérer que le traitement oncologique de référence était la suppression androgénique simple en première ligne de traitement du cancer de la prostate métastatique. Comme ce n'est pas ainsi qu'est bâti le raisonnement, du coup cela me gêne moins.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ma question est peut-être pour les chefs de projet. Dans le plan de développement des antagonistes, que ce soit le FIRMAGON ou celui-ci, ont-ils prévu de se comparer avec les analogues LH-RH en termes de bénéfice clinique ? Je parle bien évidemment des cancers de la prostate métastatiques avancés. Là, on voit bien qu'il n'y a pas de différence au niveau du taux de PSA mais ma question est en termes d'effet clinique sur la mortalité, puisqu'ils ont un taux de mortalité qui est quand même assez moyen au stade métastatique avancé.

Un chef de projet, pour la HAS.- À ce stade, non. Il y a une étude de phase 1 qui est prévue, toujours en ouvert, qui évalue plutôt la tolérance du relugolix chez des patients métastatiques, mais pas d'efficacité pour le moment.

Julien Peron, membre de la CT.- Pour le FIRMAGON, quand même, de l'eau a coulé sous les ponts. Il y a eu plusieurs études qui ont été réunies en une méta-analyse publiée en 2020, si je ne me trompe pas. Comme à chaque fois, les données de survie globale et de survie sans progression étaient collectées, et elle avait montré une rigoureuse superposition des données de survie sans progression et de survie globale.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ajoute juste une précision pour répondre à la question de Sylvie Chevret. En effet, ce n'était pas prévu. Ils ont fait un certain nombre d'analyses de

sensibilité, mais plutôt dans la population en intention de traiter de façon générale. Ils n'ont pas fait d'analyse en sous-groupe ou d'interaction.

Concernant l'observance, il est précisé que les patients avaient un flacon électronique qui bipait pour rappeler aux patients de prendre leur dose, et comme dans tout essai clinique, dès que les patients avaient une visite de suivi, ils devaient ramener le flacon vide ou avec quelques comprimés dedans pour comptabiliser. C'est vrai qu'on n'est pas dans la vraie vie. Il y avait un très bon niveau d'observance, mais il y avait ce système de boîte électronique et de rappel pour les patients. Ce ne sera pas cela dans la vraie vie.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comme l'intervalle de confiance ne contient pas 1, pourquoi ne va-t-on pas jusqu'à dire que cela a même montré un bénéfice sur le critère principal ? C'était ma dernière question. J'ai l'esprit de l'escalier, j'ai oublié de vous le demander.

Dans une analyse de non-infériorité, on commence par effectivement tester la non-infériorité, mais quand elle est démontrée, on peut dans la foulée tester la supériorité, et dans ce cas précis c'est supérieur puisque la différence est positive, la borne inférieure est supérieure à 1. Dans votre avis, vous concluez à la non-infériorité donc je me demandais si nous ne pouvions pas même aller jusqu'à là. Le laboratoire ne le fait-il pas ? Il ne dit pas que c'est supérieur ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il dit que c'est supérieur, mais exploratoire.

Julien Peron, membre de la CT.- Il est prudent, là.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Honnêtement, je pense que dans les essais de non-infériorité, rien ne s'oppose à ce qu'on aille un peu plus loin et à dire que c'est supérieur sur ce critère sur la population globale et pas sur le sous-groupe. Je pense que dans votre conclusion il y a une espèce d'ambiguïté. Pour moi, la démonstration ne concerne pas les stades avancés, elle concerne les cancers de la prostate qui ont été inclus et on suppose que dans ce sous-groupe on a la même démonstration, mais ce n'est pas le même niveau de démonstration, je pense.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Si je peux réagir sur ce point, Sylvie, puisque nous en avons discuté en Bureau, ils se sont effectivement mis dans les conditions d'une étude de non-infériorité avec possibilité de conclure en supériorité, sauf qu'ils ne l'ont pas prévu dans leurs hypothèses d'évaluation. Je pense que c'est pour cette raison qu'ils ne sont pas allés jusque-

là. Effectivement, comme ils ont fait une analyse en ITT et une analyse en per protocole de sensibilité qui démontre bien, avec les analyses concordantes, ils auraient pu effectivement conclure en supériorité s'ils l'avaient prévu, puisqu'ils ont fait d'ailleurs une analyse avec un intervalle de confiance à 95 % et non en test unilatéral, mais ils ne sont pas allés jusque-là, ils ne l'ont pas prévu. Je pense que c'est pour cela qu'ils s'abstiennent d'aller jusqu'à la conclusion sur la supériorité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Albert Trinh Duc ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Sur quel critère le laboratoire demande-t-il une ASMR IV ? Je ne comprends pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je parle sous le contrôle de l'autre chef de projet, mais c'était notamment sur la commodité d'emploi.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était cela. C'était principalement sur la commodité d'emploi.

Pierre Cochat, Président.- La question mérite d'être posée. Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour revenir sur la supériorité dont nous venons de parler, je pense qu'il n'y a pas que le point statistique, il y a aussi la pertinence clinique entre 86 % et 90 %. Même si elle existe statistiquement, je ne sais pas si elle a la moindre pertinence clinique. C'est une question que je pose à Julien.

Julien Peron, membre de la CT.- J'ai envie de dire que si c'est un traitement efficace, tant mieux. La principale critique clinique, c'est que je n'ai aucune confiance sur le fait qu'il soit réaliste d'espérer un si bon taux d'efficacité en vraie vie, pour les problèmes d'observance que nous avons évoqués. C'est plutôt cela qui fait que je suis prêt à l'accepter comme non-inférieur, et peut-être supérieur quand il est administré parfaitement mécaniquement, ce qui est d'ailleurs probablement également le cas du PRIMAGON.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, je propose que nous votions. Le Bureau était d'avis de suivre la proposition de Julien, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP. La pertinence de la commodité d'emploi mérite d'être mise en avant, c'est sûr, mais de là à mettre une ASMR IV sur ce seul argument, je vous laisse juges. Nous pouvons démarrer le vote.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous votons donc sur l'ISP, le SMR et le niveau d'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Vous êtes pour une absence d'ISP à 22 voix, pour un SMR important à 22 voix et pour une ASMR de niveau V à 22 voix.

Pierre Cochat, Président.- Merci bien.