



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 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. Audition ORGOVYX 120 mg (relugolix) (CT-20090) ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS - Inscription (CT)

M. CLANET, Vice-Président.- On va passer à ORGOVYX.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Marc Rabbani, Jean-Charles Dhuin, Thibaut Desquemack, A. Bossi rejoint la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Bonjour à tout le monde. Nous allons écouter l'audition et les arguments que vous allez nous présenter concernant votre médicament ORGOVYX, relugolix. Notre chef de projet va présenter le dossier. Ensuite, vous aurez un quart d'heure pour faire votre présentation précise et nous aurons dix minutes au maximum de discussion avec vous.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous recevons aujourd'hui le laboratoire ACCORD dans le cadre de la demande d'audition qui concerne l'inscription de sa spécialité ORGOVYX, relugolix en comprimés pelliculés de 120 milligrammes sur les listes ville et hôpital. ORGOVYX a obtenu une AMM en avril 2022 dans l'indication suivante : traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant.

Dans son avis du 22 mars 2023, la Commission a octroyé à ORGOVYX un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle, qui comprend les agonistes et les antagonistes de la GNRH. Les conclusions de la commission ont notamment été motivées par la démonstration d'une non-infériorité du relugolix par rapport à la leuproréline sur un critère de jugement acceptable qu'est l'obtention et le maintien d'une suppression androgénique, dans un contexte expérimental favorable à l'observance du traitement. On peut également noter le profil de tolérance jugé acceptable versus les comparateurs cliniquement pertinents.

Toutefois, on peut noter le caractère ouvert de l'étude HERO, qui entraîne un biais d'évaluation et de suivi, alors que le double aveugle était faisable. L'inclusion d'une population hétérogène, avec notamment plus d'un tiers des patients inclus, ne correspondait pas au périmètre de l'AMM, à savoir le cancer de la prostate hormonodépendant avancé, regroupant les stades métastatiques et localement avancés, puisque 28 % de formes localisées et 9,8 % de formes non classables ont été incluses dans l'étude HERO. L'absence d'analyse d'efficacité réalisée dans la sous-population de l'étude correspondant à l'AMM. On peut noter aussi que le profil des patients atteints d'une forme métastatique inclus dans l'étude HERO ne correspond pas au profil des patients actuellement traités en pratique clinique actuelle, qui bénéficie d'emblée de l'association d'un agoniste ou d'un antagoniste de la GNRH à une hormonothérapie de seconde génération.

Je laisse la parole au laboratoire pour sa présentation.

M. DESQUEMACK.- Merci Messieurs, Dames, de nous recevoir pour cette audition.

En effet, comme vous le mentionnez, lors de la première revue de notre dossier, un SMR important et une ASMR de niveau V a été évalué sur la spécialité ORGOVYX. Nous

sommes ici devant vous, car nous pensons que cette spécialité indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant, notamment de par sa flexibilité d'usage dans la pratique clinique, mériterait à notre avis un ASMR de niveau IV. Pour étayer notre propos, je laisse la parole à Monsieur Bossi, notre expert.

M. BOSSI. - Bonjour. Je me présente déjà. Je suis oncologue radiothérapeute actuellement au Centre Amethyst RT radiothérapie de la Défense. J'étais chef de service à Gustave Roussy, toujours en radiothérapie. J'ai une petite expérience comme investigateur principal ou co-investigateur de plusieurs études de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, mais aussi à l'international au niveau de l'ERTC et dans le *steering committee* de plusieurs études anglaises. J'ai quelques liens d'intérêts que j'ai reportés ici en bas.

Le premier point que je voudrais soulever, et je précise que je vais me concentrer sur les aspects cliniques de la molécule dans le contexte de la prise en charge du traitement du cancer de la prostate. ECSMO produit ce tableau avec les différentes définitions de cancer de la prostate. Il y a effectivement un flou assez important à remarquer dans la définition du cancer de la prostate localement avancé. On peut penser qu'il s'agit d'une maladie importante, infiltrante au niveau prostatique, mais comme vous le voyez, on ne tient pas en compte des caractéristiques biologiques telles que le spondiolison 234.27, le PSA. Ceci entretient au niveau international un flou dans les chercheurs. On parle de maladies localement avancées, ou de maladies à mauvais pronostics, ou de maladies non résécables pour les chirurgiens.

Deuxième constat important, c'est que vous le voyez dans le tableau, est totalement absent la référence à la maladie récidive après traitement local. On fait un traitement local, le PSA remonte, que ce soit la radiothérapie ou la chirurgie. Là, on est face à une maladie qui présente des caractéristiques de pronostics très lourds, indépendamment du cas initial de prise en charge, et ceci n'est pas encore très clair dans toute cette définition.

Mais troisième chose aussi importante à remarquer, c'est que vous le voyez de façon assez importante, la suppression androgénique a un rôle extrêmement important dans la prise en charge de la maladie localement avancée, métastatique. Ça, on le sait depuis 50 ans, depuis le prix Nobel à Higgs.

Mais tout de même, je trouve, on trouve, et c'est un avis partagé par la communauté des chercheurs dans ce domaine, qu'on peut faire mieux en termes de suppression androgénique. Là, j'ai une petite série de raisons qui me poussent à soutenir tout cela.

La première, c'est qu'il y a deux catégories de médicaments qui sont utilisées, les antagonistes de LHRH ou les agonistes de LHRH. Déjà, on sait que les antagonistes de LHRH apparentés à la molécule dont on parle aujourd'hui, le relugolix, produisent des réactions inflammatoires locales importantes, qui parfois obligent nos patients, et encore une fois, c'est le clinicien qui vous parle, à demander d'arrêter le traitement parce que ce sont des piqûres tous les mois qui peuvent être d'un certain impact local. Mais si vous utilisez les agonistes de LHRH, vous avez toute une série d'autres aspects négatifs que le clinicien connaît bien.

Pour commencer le pic initial de la testostéronémie, ce qu'on appelle le *flare* de la testostéronémie. Il faut d'autres médicaments à utiliser pendant trois semaines, un mois, des

anti-androgènes pour bloquer ce *flare* avec des coûts, avec des toxicités qui peuvent se présenter. Et surtout, si vous ne le faites pas, vous avez des aggravations des symptômes, surtout chez le patient, avec une maladie métastatique.

Troisième chose, on le sait bien, le retour à la normale de la testostéronémie une fois que le traitement est arrêté, c'est très lent. On a des patients surtout les plus âgés, ceux qui ont utilisé un traitement de suppression androgénique pendant longtemps, qui ne voient pas leur testostéronémie revenir à la normale pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, après la fin de leur traitement. Cela a été prouvé même récemment.

Finalement, argument aussi important pour la communauté des chercheurs et des cliniciens, ce sont les complications cardiovasculaires dues à ces traitements de suppression androgénique. La mortalité cardiovasculaire chez nos patients est déjà très élevée. C'est une population plutôt âgée, avec des antécédents importants et on ne veut pas, avec ces traitements, augmenter ces problématiques.

Cela dit, on revient un peu à la population de l'étude HERO qui a été déjà mentionnée. C'est une population, c'est vrai qui avait trois caractéristiques, plus de 50 % de la population avait une rechute biochimique après traitement local, que ce soit la chirurgie ou la radiothérapie. Cela revient à ce concept de flou dans les classifications actuelles. Là, vous pouvez avoir des patients qui étaient au diagnostic, avec une maladie cliniquement localisée, mais qui ont fait une récurrence du PSA et donc qui ont été incluses dans l'étude. Deuxième chose, la maladie métastatique récemment diagnostiquée est sensible aux androgènes. Troisième groupe de patients, la maladie localisée qui n'était pas traitable par une chirurgie première.

C'est clair, chez tous ces patients, l'investigateur qui incluait le patient avait à reconnaître qu'un traitement minimal d'un an de suppression androgénique est nécessaire. Parce que ce sont des patients avec un pronostic très grave.

Si vous me permettez, parce que cela a été repris il y a quelques minutes, oui, c'est vrai, on sait aujourd'hui que la maladie métastatique diagnostiquée chez un patient ne nécessite pas que d'un traitement de déprivation androgénique, mais aussi d'un traitement d'anti-androgène de deuxième génération. Mais la période d'inclusion de l'étude HERO que je vous rappelle était d'avril 2017 à octobre 2018, est bien antérieure au fait qu'on a compris qu'il fallait rajouter ces anti-androgènes de deuxième génération chez ces patients métastatiques d'emblée. On ne peut pas avoir intégré cette notion chez nos patients.

Dernier élément important, le comparateur utilisé dans le cas échéant pour comparer dans cette étude de non-infériorité, le relugolix, le produit, a été indiqué par l'EMA et la FDA, qui cherchaient à indiquer quel était le comparateur le plus correct dans une étude de ce genre.

L'argument de l'adhésion au traitement a déjà été mentionné. Elle a été très bonne, avec 88 % des patients qui ont terminé l'étude comme prévu. Naturellement le relugolix est un médicament oral. C'est effectivement une préoccupation importante d'être sûr que le patient prend le médicament comme on veut.

On a des études qui ont été menées en Angleterre, à Crawford, qui indiquent clairement que dans par exemple, des indications similaires des anti-androgènes de deuxième génération,

bien que la formulation soit orale, il y a une *compliance*, comme disent les Anglo-saxons, qui est excellente chez ces patients. De l'autre côté, il faut aussi reconnaître que d'autres études ont montré que même les formes injectables en soi ne sont pas à l'abri de problèmes importants dans la périodicité de l'injection. Vous le savez, ce sont des injections tous les mois, tous les trois mois, tous les six mois, il y a des patients qui échappent un peu à cette périodicité, bien que les formes soient injectables.

Je reviens rapidement sur les critères primaires de l'étude HERO, comme cela a été bien dit, c'est une étude dans un premier temps, qui avait comme but de montrer la non-infériorité du relugolix par rapport à la leuproréline, un agoniste injectable. Effectivement, il ne faut pas être des statisticiens pour se rendre compte que cette non-infériorité a été largement démontrée, voire que, et c'était prévu dans l'étude, cette non-infériorité se traduit par une supériorité sur des critères de jugement principal, qui étaient le taux de castration médicale obtenu et maintenu dans les deux groupes, et qui à mon avis, rend ce résultat assez important.

Il faut aussi ne pas oublier que ces critères primaires de l'étude étaient suggérés par l'EMA et la FDA comme des critères nécessaires dans toutes études qui prennent en considération des traitements de suppressions androgéniques.

On a, après, les critères secondaires que vous voyez là, en termes de probabilité cumulée de la diminution de la testostéronémie avant la dose du jour 4, dont la rapidité d'action en durée relugolix par rapport à la leuproréline, avec des valeurs *P* qui sont plutôt importantes.

Le taux de castration profonde que vous recherchez, encore une fois, c'est le clinicien qui parle, chez ces patients de façon rapide et profonde pendant le temps de traitement. Je pense que c'est beaucoup plus parlant, la courbe qui compare le relugolix à la leuproréline en termes de concentration de la testostéronémie chez les patients traités. Vous voyez qu'il n'y a pas le *flare* de la testostérone quelques jours après le début du traitement par relugolix, et que la baisse de la testostéronémie est très rapide par rapport aux formes injectables.

Mais il y a un deuxième aspect qui est aussi important à souligner, et c'est ce qui se passe une fois que le traitement est terminé. Vous voyez tout à droite, *end of treatment*, c'est un peu plus analysé dans le détail ici. Il y avait un groupe de patients aux alentours de 190 patients qui étaient suivis, même après la fin de leur traitement, pour chercher et comprendre avec quelle rapidité la testostéronémie retournait à la normale. Vous voyez les deux courbes : le relugolix permet un retour à la normale de la testostéronémie beaucoup plus rapide. Là, on est à trois mois, sur la droite, 90 jours avec une testostéronémie largement correcte, par rapport à la leuproréline, où la testostéronémie reste encore inférieure à la normale. C'est malheureusement quelque chose que cliniquement, on voit très fréquemment chez nos patients, ce lent retour à la normale de la testostéronémie, avec les patients qui souffrent des effets secondaires bien au-delà du temps de leur traitement, comme prescrit au moment de la prise en charge.

Ici, c'est la réduction des événements cardiovasculaires indésirables. Là aussi, c'est quelque chose d'important. Nous n'allons pas rentrer dans les détails, cela a été déjà fait dans la relation, mais je remarque surtout que cette analyse était très spécifiée dans le protocole, et que surtout chez les patients qui avaient déjà des antécédents de pathologies cardiovasculaires, la différence est importante. Comme je vous l'ai dit cliniquement, c'est le

profil du patient que l'on voit classiquement dans nos consultations : un patient qui a un cancer de la prostate, mais qui a malheureusement aussi des pathologies cardiovasculaires. Le traitement semble être favorable chez ces patients.

A remarquer que l'EMA aussi, vis-à-vis de ces résultats, avait dit que ce n'était pas un critère principal de l'étude, mais que c'était tout de même un résultat tellement important qu'il laissait penser qu'il n'y avait pas de biais statistiques là derrière.

Je pense que la formulation orale de relugolix comme médicament a un intérêt important parce que c'est un intérêt qui fait face aux difficultés et aux problématiques que j'ai cherchées de vous détailler sur les formes injectables, soit des agonistes comme des antagonistes. Il permet significativement une castration rapide, mais aussi un retour rapide de la testostéronémie après la fin de traitement. Dans le concept qu'on a aujourd'hui de plus en plus cliniquement dans la tête de désescalade de doses, de traitement intermittent, cela peut devenir important pour la qualité de vie de nos patients de savoir que la testostéronémie revient rapidement à la normale.

Je ne retourne pas sur le concept des complications cardiovasculaires, parce que l'EMA a déjà pas mal dit là-dessus.

J'ai terminé. Il y a juste une dernière diapositive du laboratoire.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci de la conclusion rapide.

M. DESQUEMACK.- Effectivement, on l'a dit, ORGOVYX, c'est le premier traitement de suppression androgénique oral, et il apporte un avantage par rapport aux alternatives aujourd'hui, que ce soit les agonistes ou les antagonistes, sur la réduction rapide du taux de testostérone, sur le retour à la normale, sur l'absence de *flare up*, sur une réduction des risques de complications cardiovasculaires et par rapport aux antagonistes, l'absence d'effets locaux indésirables, et pour les yeux, l'absence de problème de reconstitution, point qui a été soulevé par le PRAC avec la leuproréline en 2020.

Dans cette optique, nous sollicitons une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge du cancer de la prostate avancé.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Y a-t-il des questions parmi les membres de la commission de transparence ? Manifestement, il n'y a pas de questions. Nous avons entendu votre argumentaire, on vous remercie de votre présentation. Nous allons réviser à nouveau en fonction des arguments que vous nous avez proposés.

(Marc Rabbani, Jean-Charles Dhuin, Thibaut Desquemack, A. Bossi quittent la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- Des interventions ou des commentaires ? Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je cherchais un cancérologue parce que je me souvenais que ce qui avait été mis en avant, c'était le fait qu'il y avait tout de même beaucoup de malades qui avaient un cancer non avancé par rapport à la demande dans l'essai HERO.

M. CLANET, Vice-Président.- Par rapport aux antagonistes LHRH, le fait que ce soit par voie orale, par rapport aux injections. Les injections, je ne sais pas si c'est tous les jours ou pas tous les jours. Ce n'était pas évident non plus que ce soit un avantage par rapport à ça.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ça ne m'a pas convaincu.

M. CLANET, Vice-Président.- Je n'ai pas été particulièrement convaincu par la présentation. Il n'y a pas vraiment de supériorité en plus qui ait été démontrée par rapport aux autres, ou sur des critères tels qu'ils ont voulu nous les présenter. Je ne sais pas s'il y a un argument. S'en va.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir si l'argumentaire de la moindre iatrogénie cardiovasculaire avait été considérée la première fois. En relisant le rapport de Julien, il n'en parle pas.

M. CLANET, Vice-Président.- Non, je pense que non. Si je me souviens bien mais peut-être que le chef de projet va nous le dire, ce n'était pas parmi les critères qui étaient retenus dans les critères de l'étude.

Un chef de projet pour la HAS.- Exactement, ce n'était pas un critère de jugement secondaire, hiérarchisé ou même non hiérarchisé. Cela a été fait au décours d'une analyse *post hoc* par le laboratoire.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est une observation, donc nous ne l'avons pas prise en considération. Jean-Claude Daubert.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Cela va dans le même sens. Ce sont des données purement descriptives pour les événements cardiovasculaires. D'ailleurs, parler de complications, c'était un peu abusif dans la mesure où une grande proportion des patients avait des antécédents cardiovasculaires. Il vaudrait mieux parler d'événements que de complications.

M. CLANET, Vice-Président.- Je crois que nous avons tous les éléments, et nous avons bien entendu l'argumentaire du laboratoire. C'est maintien ou pas maintien ? Merci Stéphanie de commencer le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Maintien : 13

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 13 votants et vous êtes 13 pour le maintien de l'avis.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup de votre présence pour ceux qui sont restés jusqu'à la fin. On avait encore le quorum, donc c'est très bien. Je vais vous souhaiter une bonne fin d'après-midi. Nous n'avons pas de CT la semaine prochaine. Les retraités pourront prendre des vacances un peu plus prolongées. Merci à vous.

Index

Nous vous signalons que nous n'avons pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

spondiolison4

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