



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juillet 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. SUTENT - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à SUTENT.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues est le rapporteur.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de la réévaluation du sunitinib, SUTENT, qui est commercialisé sous forme de gélule à trois dosages, 12,5, 25 et 50. Le produit est prescrit en ville et à l'hôpital. Il est remboursé dans le cadre d'une ALD, donc pris en charge à 100 %. L'indication qui fait l'objet de cette réévaluation est le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

Pour rappel, c'est un produit qui a une AMM par procédure européenne centralisée qui date de 2006. C'est un produit ancien. Je vais d'abord vous rappeler l'avis qui avait été rendu lors du premier examen. C'est un avis qui date d'il y a plus de dix ans, du 21 septembre 2011, pour être très précis. Je vais vous rappeler les conclusions de la commission sur l'analyse des données d'une part et les attendus de la commission, puisque c'est finalement l'objet de la réévaluation.

À l'époque, la commission disposait d'une étude non comparative et surtout d'une étude randomisée qui avait comparé en double aveugle le sunitinib au placebo chez des patients qui souffraient de la pathologie. Plus des deux tiers, soit 70 %, avaient reçu au moins une ou deux thérapies antérieures. Les résultats disponibles étaient issus d'une analyse intermédiaire.

Alors que le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire à 130 événements de survie sans progression, en l'occurrence elle avait été réalisée avec 80 événements. Cet arrêt prématuré de l'essai avait été décidé par le comité de surveillance de l'étude notamment pour des raisons de tolérance. Il y avait 80 événements qui avaient été observés chez 171 patients de 56 ans d'âge médian. Dans 30 % des cas, le traitement était en première ligne. 92 % des patients avaient des métastases hépatiques.

En ce qui concerne la médiane de survie sans progression, qui était le critère principal de jugement, elle avait été de 11,4 mois dans le groupe sunitinib versus 5,5 mois dans le groupe placebo. Les données de survie n'étaient pas mûres au moment de l'analyse. Le pourcentage de réponses objectives était de 9,3 % dans le groupe sunitinib versus 0 % dans le groupe placebo.

La commission concluait donc que ces données de comparaison du sunitinib au placebo reposaient sur une seule étude dont les résultats étaient issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole et qui suggérait une amélioration de la survie sans progression sous sunitinib, mais du fait des insuffisances méthodologiques, le niveau de preuve de cet essai était considéré comme faible. Les conclusions de la commission étaient un SMR modéré, avec un rapport efficacité/effets indésirables jugé faible, pas d'intérêt de santé publique et notamment aucune amélioration sur la qualité de vie qui avait été démontrée. En termes

d'ASMR, c'était une ASMR V compte tenu des données disponibles et des insuffisances méthodologiques de la seule étude disponible.

À la demande de la DGS, dans l'avis, il avait été indiqué que la commission de la transparence souhaitait que le laboratoire fournisse des données permettant d'évaluer l'impact de SUTENT à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte comparativement aux autres traitements, avec pour objectif de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbidité à 2 ans.

En clair, la commission voulait avoir des données confirmatoires. Pour rappel, concernant les alternatives disponibles, en première ligne, habituellement, selon les référentiels d'experts les plus récents, ce sont les analogues de la somatostatine qui sont préconisés. Ensuite, il y a des chimiothérapies cytotoxiques parmi plusieurs possibles qui peuvent être proposées.

Au-delà, ce sont soit à nouveau des chimiothérapies, soit des thérapies ciblées dont le sunitinib, c'est-à-dire SUTENT, le produit qui fait l'objet de cette réévaluation, mais aussi l'évérolimus, l'AFINITOR, qui dans la même indication a obtenu un SMR important et une ASMR V avec une étude contre placebo qui avait été à son terme et une différence sur la PFS du même ordre de grandeur que celui observé pour le sunitinib, mais avec une meilleure démonstration.

On peut aussi envisager parmi les alternatives la radiothérapie vectorisée. La réduction tumorale est à discuter, je pense que Hugues y reviendra.

Voilà pour le rappel des données.

Maintenant, quelles sont les données nouvelles disponibles pour répondre aux attentes de la commission qui avaient été soulignées par la DGS ? Nous disposons d'une part d'une étude de phase 4 non comparative, multicentrique, qui a été réalisée entre 2012 et 2016, qui a concerné 106 patients, dont 61 patients naïfs de tout traitement. Les résultats sont exploratoires, donc sauf si vous le souhaitez, nous ne les détaillerons pas à ce stade.

Nous disposons aussi d'une étude observationnelle dont l'objectif était en quelque sorte de répondre aux attentes de la commission. C'est une étude prospective et multicentrique qui a été réalisée en France à partir d'une cohorte historique issue d'un registre. Elle avait pour objectif de décrire l'évolution en vie réelle des patients traités quels que soient les traitements, thérapies ciblées ou autres traitements.

Elle a porté sur 134 patients. Il est à noter que les modalités de suivi et de traitement étaient restées à l'appréciation du médecin. Il n'y avait pas de directive dans le protocole. Deux groupes de traitement ont été constitués à partir du registre. Il y avait le groupe des thérapies ciblées, donc évérolimus et sunitinib. En pratique, c'était 55 patients concernés, 23 qui ont reçu le sunitinib et 32 qui ont reçu l'évérolimus. Pour le groupe « autres traitements », nous avons 79 patients avec des sous-groupes chimiothérapie, analogues de la somatostatine, interféron alfa, radiothérapie métabolique.

Si l'on regarde le résultat sur la survie sans progression à 2 ans dans la population de référence, la durée médiane a été estimée à 12,6 mois alors que dans le groupe thérapie ciblée, elle a été estimée à 8,2 mois. Dans le sous-groupe évérolimus-sunitinib, le taux de survie à 24 mois était de 26 % pour l'évérolimus versus 19,3 % pour le sunitinib.

Cette étude a aussi confirmé qu'il y avait un certain nombre d'effets indésirables. Je reviendrai tout à l'heure sur ce point si vous le souhaitez. Il est assez important puisque le profil de tolérance de ce médicament est assez lourd.

Finalement, au total, en réponse à l'étude qui était demandée, nous disposons de deux études dont la méthodologie rend l'interprétation des résultats difficiles. Je pense que Hughes va revenir sur ce point sur l'étude OPALINE. A priori, ces données ne permettent pas de mieux préciser la place de SUTENT au regard des alternatives disponibles. Voilà pour la présentation.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hughes ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci au chef de projet. Il a absolument tout dit, donc je vais essayer d'être bref. Je vais commencer juste par un petit rappel pour repositionner les tumeurs neuroendocrines du pancréas en disant que c'est d'abord un groupe très hétérogène de tumeurs, notamment sur leur évolutivité, puisqu'il peut y avoir des survies très prolongées, au-delà de 10 ans, et au contraire des tumeurs de progression rapide et d'évolution métastatique. Un certain nombre de tumeurs, y compris au stade métastatique, peuvent avoir une évolution très lente.

Par ailleurs, ce qui complique un peu la prise en charge, c'est qu'à peu près 30 % de ces tumeurs sécrètent des hormones et que quelquefois, le syndrome de sécrétion hormonale peut être plus péjoratif et au premier plan de la pathologie par rapport au syndrome tumoral, et c'est le cas notamment pour les insulinomes ou les gastrinomes entre autres.

La stratégie thérapeutique pour chaque tumeur individuelle est donc très complexe et elle prend en compte beaucoup d'éléments : l'histologie et le grade de la tumeur, sa progression antérieure, son statut métastatique, le type de sécrétion, le terrain général et bien entendu quelquefois les organes cibles atteints, qui peuvent être directement une menace.

Les situations thérapeutiques et de prise en charge sont donc très, très complexes et toujours décidées dans des RCP qui sont dédiées à ce type de tumeur, qui sont les RCP RENATEN. Quand on regarde les algorithmes simplifiés de prise en charge notamment dans le TNCD, on peut voir à quel point cette prise en charge est complexe, avec de multiples bras et de multiples situations.

Quelle est la place du SUTENT là-dedans ? Il faut déjà savoir que dans un certain nombre de cas, le traitement de ces tumeurs peut être purement l'observation. Un traitement pharmacologique n'est pas requis dans tous les cas, notamment dans les tumeurs peu évolutives. En règle générale, dans les tumeurs à faible charge tumorale sans syndrome sécrétoire menaçant et peu évolutives, l'observation peut être une option thérapeutique.

Ensuite, comme l'a rappelé le chef de projet, les analogues de la somatostatine sont utilisés en première intention, du moins dans les tumeurs qui ne sont pas les plus évolutives, avec

l'avantage d'avoir un effet antitumoral qui est maintenant démontré, mais également dans la plupart des cas un effet antisécrétoire pour les tumeurs sécrétantes.

Ensuite, il y a effectivement des chimiothérapies qui peuvent être données en deuxième intention, des chimiothérapies cytotoxiques anciennes, évaluées de façon historique et souvent avec des niveaux de preuve qui sont faibles, et plusieurs types de chimiothérapie qui peuvent être utilisés en alternance.

En troisième ligne, on propose en général des inhibiteurs de tyrosine kinase ou un inhibiteur de mTOR qui est l'AFINITOR, l'inhibiteur de tyrosine kinase étant le sunitinib, dont nous parlons. Ce sont deux molécules caractérisées par une démonstration d'efficacité en survie sans progression, mais pas en survie globale. Encore une fois, dans ces tumeurs, les survies globales sont souvent longues et parfois difficiles à mettre en évidence dans les essais. Ce sont deux molécules grevées d'événements indésirables lourds, difficiles à gérer par les patients et différents selon les molécules, ce qui peut orienter le choix et la préférence plutôt vers l'une ou plutôt vers l'autre.

Enfin, pour complexifier la prise en charge, à tout moment on peut être amené à proposer des traitements locorégionaux pour essayer de diminuer le volume tumoral, soit des traitements chirurgicaux, soit par chimioembolisation notamment au niveau hépatique, soit éventuellement d'autres traitements. J'ai même marqué dans mon rapport — c'est exceptionnel, mais cela peut être parfois mis en œuvre en cas de métastases hépatiques isolées — qu'il peut y avoir des transplantations hépatiques dans ce type de tumeurs.

Je voulais insister sur le fait qu'il y avait une prise en charge très complexe. J'ai oublié de parler aussi de la radiothérapie vectorisée dont on a récemment autorisé le remboursement et qui est aussi une technique qui prend sa place quelque part dans ce schéma thérapeutique. Vous avez bien compris que les places des différents traitements devaient vraiment être discutées au cas par cas et qu'il était très difficile de faire un schéma précis.

Dans cette situation, le SUTENT avait montré une amélioration de la survie sans progression versus placebo en deuxième ligne et donc une place qui existait, mais qui n'était comparée à aucune des nombreuses autres options que l'on pouvait avoir à cette date, à la date de l'AMM, il y a plus de dix ans. Cela avait justifié des EPI pour essayer de mieux préciser la place de cette molécule par rapport aux alternatives thérapeutiques.

Comme nous l'a montré le chef de projet, nous avons deux études. Il y a l'étude qui correspond à l'EPI demandée, qui est l'étude OPALINE, et une autre étude qui a été versée au dossier. L'étude OPALINE est une étude française observationnelle qui concerne 130 patients. J'allais dire « tous les patients qui ont bénéficié d'un traitement pour une tumeur neuroendocrine », mais sûrement pas puisqu'il y a environ 134 patients, ce qui correspond à un petit nombre de patients pris en charge en France entre 2015 et 2017, mais avec tous types de traitements au-delà de la première ligne.

L'industriel a versé aussi au dossier une étude prospective de phase 4 internationale qui a inclus 106 patients, qui étaient tous traités par SUTENT.

Dans l'étude OPALINE française, qui est donc l'EPI censée répondre aux questions que nous nous posons, seuls 23 patients ont été traités par SUTENT et les autres ont reçu d'autres traitements, dont 32 ont reçu l'alternative théorique au même stade de la maladie, qui est l'évérolimus.

Je ne sais pas quoi tirer de cette étude, qui montre qu'il y a un certain taux de survie sans progression à 2 ans ou à 12 mois. On peut les citer, mais je ne sais pas bien ce qu'on peut en tirer. En effet, il est difficile de faire une comparaison entre les différents bras, puisque les patients ne sont pas au même stade de la maladie, puisque le suivi n'a pas été protocolisé et était laissé à l'appréciation du médecin, donc même les évaluations de la survie sans progression ne sont pas fiables. Honnêtement, je ne sais pas quoi tirer de plus de cette étude qui est vraiment peu informative et qui de toute façon ne permet pas une comparaison fiable entre les différentes thérapeutiques disponibles, ce qui pourtant était la question posée à l'EPI.

Quant à l'étude internationale, elle ne concerne que le SUTENT. Là encore, elle donne des chiffres. En fait, les auteurs ont comparé les patients qui étaient nés d'autres TKI à ceux qui ne l'étaient pas. Les deux groupes ont été comparés à titre purement descriptif. Ils ont observé dans les deux groupes une survie sans progression qui était à peu près équivalente, autour de 13 mois par l'investigateur, un peu différente par un comité indépendant. Là encore, il est difficile de tirer des informations précises de ces observations brutes.

Ce qui est important, en revanche, c'est que ces deux études ont confirmé un taux d'événements indésirables très important, puisqu'il est de quasiment 100 %, dont 65 % d'événements de grade 3 ou 4 et 25 % d'événements indésirables graves, avec un arrêt pour toxicité chez près de 1 patient sur 10 et une réduction de dose chez 1 patient sur 5, ce qui est vraiment ce qu'on observe en pratique. Ce sont des traitements qui sont très mal tolérés, et cela confirme le profil de toxicité important, mais bien connu de ce médicament.

En conclusion, ces études post-inscription ne permettent pas à mon sens de mieux préciser la place du SUTENT dans la stratégie thérapeutique. Elles confirment juste le profil de toxicité et elles ne nous donnent pas d'élément pour modifier notre évaluation antérieure. Il est juste regrettable que finalement, la demande qui avait été faite pour éventuellement l'implémentation de cette évaluation n'ait pas été suivie d'une étude qui soit adéquate et qui permette de répondre formellement à ces questions.

Je vous remercie.

M. Jean-CLANET, Vice-Président. - Merci de ta présentation, Hugues. C'est encore une fois une qui ne répond pas à la question. La première interrogation que j'ai est la suivante. Est-ce que le contenu du protocole de l'EPI avait été bien précisé dans la demande qui en avait été faite ? C'est la première question.

Deuxièmement, est-ce un registre qui avait été demandé ?

Troisièmement, est-ce qu'on peut considérer également que le laboratoire n'a pas souhaité mettre beaucoup de moyens là-dedans ?

Peux-tu m'éclairer sur ces trois points ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je vais me tourner vers le chef de projet là-dessus parce que j'avoue que je ne sais pas répondre aux deux premières questions.

Un chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, la demande était claire. C'était à partir d'un registre exhaustif des patients. C'est un élément de réponse. Sur le peu de moyens, je n'en sais rien. D'abord, c'est un laboratoire PFIZER, donc c'est un laboratoire qui a de gros moyens pour le coup. En tout cas, ils ont évoqué des difficultés de recrutement. En ce qui concerne le protocole, c'est un dossier assez ancien, pour le coup. Du coup, je n'ai pas la réponse. Nous n'avons pas validé particulièrement ce protocole et de toute façon nous ne le faisons jamais.

Par contre, je voulais vous rappeler la demande. L'objectif était assez clair.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est clair, ce n'est pas un registre exhaustif de patients. Avec 23 patients, j'imagine que depuis longtemps, il y a plus de 23 patients qui ont été traités.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'était 2015-2017. D'ailleurs, c'est assez ancien, je ne sais pas pourquoi on ne nous le présente que maintenant. C'était sur deux ans, mais cela ne correspond pas du tout au nombre, même en population française.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'était exactement la même question. C'était pour connaître le niveau d'exhaustivité des patients inclus. Apparemment, c'est un mauvais niveau d'exhaustivité.

La question est de savoir si nous maintenons l'évaluation qui avait été faite ou si nous la dégradons un peu en la passant de modéré à faible. Qu'en penses-tu, Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est assez difficile de répondre à cette question. Je pense que c'est vraiment une question de doctrine que nous devons nous poser souvent et qui est de savoir ce que nous devons faire quand nous demandons une EPI et que cette EPI ne permet pas de répondre aux questions posées. Je crois que cela dépasse le cas singulier de l'évaluation d'aujourd'hui. Je crois que c'est vraiment une question de doctrine que nous devons nous poser pour l'ensemble de ces dossiers de ce type, et cela arrive assez souvent. Je botte en touche.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense qu'il me paraît peu raisonnable de mettre un SMR insatisfaisant, puisqu'on risque de punir quelques patients, s'il y a effectivement toujours ces indications, ce que tu as laissé entendre.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, il y a toujours des patients qui sont sous SUTENT.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Le passer de modéré à faible et montrer qu'il y a quelque chose qui n'a pas été fait ne me choque pas, quand même.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre, la première appréciation de la commission était quand même assez sévère et réaliste, c'est-à-dire un SMR modéré, un

rapport efficacité/effets indésirables faible, une ASMR V. Pour rappel, les patients sont tous en ALD, donc soit le SMR est insuffisant, soit cela n'a pas d'impact pour eux s'ils ont le traitement, quel que soit le niveau de SMR.

Enfin, comme le disait Hugues dans sa conclusion, les données ne sont pas satisfaisantes, mais en même temps on ne peut pas non plus tirer de conclusions dans un sens comme dans l'autre, donc c'est la limite de l'exercice.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela marque simplement le désagrément de cette commission-ci d'avoir uniquement un dossier sur 23 patients, quand même. Je suis désolé.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a un autre point aussi, Michel. Le traitement qui est le plus comparable dans les mêmes lignes est l'AFINITOR, l'évérolimus, et en fait, cette étude observationnelle a couplé le SUTENT et l'évérolimus et finalement, les mêmes demandes qui ont été faites pour l'évérolimus vont aboutir aux mêmes choses, vu que nous avons aussi dans cette étude 30 patients qui ont pris l'évérolimus, pour lequel on peut tirer aussi peu de conclusions. En fait, nous nous retrouverons avec le même problème si nous sommes amenés — et nous allons sans doute l'être — à réévaluer l'évérolimus.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il me semble, Hugues, que dans ce cas, puisque les nouvelles données ne sont pas très informatives, il faut revenir aux données initiales. Les données initiales, c'était des données sur la PFS, la même taille d'effet, et une démonstration plus solide pour AFINITOR que pour SUTENT. Du coup, c'est le reflet actuellement de la position de la commission, un SMR important pour AFINITOR et un SMR modéré pour l'autre, et une ASMR V pour tout le monde.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Probablement que le choix entre les deux n'est pas sur l'efficacité, mais plutôt sur le profil des événements indésirables, qui est important pour les deux, mais différent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si j'entends ce que vous dites, la conclusion logique qui s'impose est que nous ne devons pas demander d'EPI. Nous allons voter entre le maintien et le non-maintien et si nous ne maintenons pas, nous revoterons le SMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Il y a 17 voix pour le maintien et 1 abstention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je maintiens donc ma conclusion logique.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je crois que c'est ce que beaucoup de gens pensent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, je suis tout à fait d'accord.