



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 octobre 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. AKEEGA - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons voir le dossier AKEEGA, qui va nous être présenté par le chef de projet, avec Julien comme expert. Il n'est pas là, donc nous avons son rapport que le chef de projet nous lira, je pense. Stéphanie va nous donner les conflits.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité AKEEGA, à base de niraparib et acétate d'abiraterone, un inhibiteur de PARP et une hormonothérapie de deuxième génération inhibitrice sélective de la synthèse des androgènes, en comprimé pelliculé, dans l'indication en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques), et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

Cette demande fait suite à une AMM obtenue le 19 avril 2023 et une autorisation d'accès précoce pré-AMM octroyée le 9 mars 2023 dans des périmètres superposables à la demande.

Pour cette demande, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans l'indication.

Pour rappel, selon le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, le cancer de la prostate hormonosensible qui évolue vers une forme résistante à la castration est défini par une testostéronémie inférieure à 50 nanogrammes par décilitre, associée à une progression biochimique ou à une progression radiologique malgré une suppression androgénique médicamenteuse ou chirurgicale.

Selon les recommandations, la suppression androgénique reste le traitement de base du cancer de la prostate métastatique. Elle peut être associée à une hormonothérapie de nouvelle génération. L'ajout d'un traitement par docétaxel peut être discuté, notamment pour les patients d'emblée métastatiques avec un diagnostic de haut volume ou haut risque. Le positionnement des protocoles de chimiothérapie n'est pas clairement établi. Ils sont recommandés chez les patients symptomatiques naïfs de docétaxel et les patients asymptomatiques présentant des signes de progression rapide de la maladie.

Dans le cancer de la prostate, des altérations germinales et/ou somatiques spécifiques, ainsi que des voies de signalisation alternatives impliquées dans la progression tumorale, en particulier chez les patients présentant une maladie métastatique progressive, ont été identifiées. Jusqu'à 30 % des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration présentent des altérations des gènes de réparation de l'ADN (HRR). Ces altérations génétiques sont parfois des facteurs prédictifs de réponse à certaines thérapies. Vous voyez sur cette diapositive la répartition dans le cancer de la prostate métastatique et le panel de gènes testés dans l'étude que je vais vous décrire ultérieurement.

Cela souligne un intérêt de la recherche d'altérations des gènes de la réparation de l'ADN au sein du tissu tumoral ou en ADN circulant, et de stratifier ces patients en fonction de leur profil génomique dans les essais cliniques.

Veuillez noter que la stratégie thérapeutique de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration a récemment été enrichie par l'introduction notamment d'une spécialité, l'olaparib en association avec l'acétate d'abiratéron, qui s'est vu octroyer une autorisation d'accès précoce post-AMM le 30 mars 2023, ainsi qu'un SMR important et une ASMR IV versus l'abiratéron seule dans une indication similaire à celle revendiquée aujourd'hui.

Le talazoparib, TALZENNA, en association à l'enzalutamide, s'est vu, quant à lui, refuser une autorisation d'accès précoce pré-AMM le 26 avril 2023.

La demande d'inscription d'AKEEGA repose sur les données d'une étude pivot de phase 3, l'étude MAGNITUDE, réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du niraparib et acétate d'abiratéron associés à la prednisone par rapport à l'acétate d'abiratéron et la prednisone seules, en termes de survie sans progression radiologique et de survie globale notamment.

Ce sont les mêmes données que celles évaluées dans le cadre de la demande d'accès précoce pré-AMM avec les résultats supplémentaires d'une analyse intermédiaire sur la survie globale notamment.

Dans le cadre de cette étude, trois cohortes ont été constituées :

- une cohorte constituée de patients sélectionnés sur la présence d'altération des gènes du système de réparation par recombinaison homologue (HRR) ;
- une cohorte de patients sélectionnés sur l'absence d'altération ;
- enfin, une cohorte visant à évaluer l'association fixe de niraparib et acétate d'abiratéron

Il y a ainsi eu plusieurs populations d'analyse :

- la population HRR correspondant à la première cohorte ;
- la sous-population BRCA, correspondant aux patients avec des altérations des gènes BRCA1/2 du système HRR de la cohorte 1 ;
- la population HRR-, correspondant aux patients sans altération, soit la cohorte 2.

Une analyse de futilité n'a pas montré de bénéfice à poursuivre les analyses dans la population sans altération. Seules les analyses prévues au protocole dans la sous-population BRCA mutée de la cohorte 1 et l'ensemble de la cohorte 1 sont ainsi disponibles et décrites dans le document préparatoire qui vous a été transmis.

Enfin, il faut noter que la randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le traitement antérieur par inhibiteur du récepteur à l'androgène au stade de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration ou métastatique hormonosensible, le traitement antérieur par taxane au stade hormonosensible, l'utilisation antérieure d'acétate

d'abiratéronne au stade métastatique résistant à la castration, et le statut mutationnel BRCA1/2 muté.

Je dis un mot sur la population. Comme vous pouvez le voir, l'âge médian était de 69 ans. On peut noter que le score de Gleason était compris entre 8 et 10 pour la majorité des patients, que seuls 3 % des patients inclus dans l'étude avaient précédemment reçu un traitement par hormonothérapie de nouvelle génération, et que 54,1 % des patients de la cohorte 1 avaient une mutation des gènes BRCA1/2, correspondant à la population AMM.

Les résultats de l'étude MAGNITUDE réalisée chez 423 patients adultes ont conclu à une démonstration de supériorité en termes de survie sans progression radiologique, qui constituait le critère de jugement principal dans le sous-groupe BRCA muté de la cohorte 1, avec :

- une estimation ponctuelle d'une différence absolue de médiane estimée à 5,9 mois ;
- une démonstration de supériorité en termes de survie sans progression radiologique — critère de jugement principal — dans l'ensemble de la cohorte 1, avec cette fois une estimation ponctuelle d'une différence absolue de médiane de 2,76 mois ;
- une non-démonstration de supériorité par rapport à l'acétate d'abiratéronne et la prednisone en termes de survie globale, qui constituait cette fois un des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Les médianes n'ayant pas été atteintes dans les deux groupes, aucune estimation ponctuelle d'une différence n'a pu être calculée.

Il faut noter qu'une analyse exploratoire a été menée et ne suggère pas de différence dans la sous-population retenue pour l'AMM, à savoir les patients avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration BRCA1/2 muté, et que la médiane de survie globale a été de 29,27 mois dans le groupe niraparib + acétate d'abiratéronne et prednisone contre 28,6 mois dans le groupe placebo + acétate d'abiratéronne et prednisone. Les résultats de cette analyse ont été inclus en annexe du document préparatoire qui vous a été transmis.

Ainsi, les données sur les critères secondaires hiérarchisés, à savoir le délai jusqu'à l'initiation de la chimiothérapie, le délai jusqu'à la progression symptomatique, la survie globale, sont à caractère exploratoire compte tenu de l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha sur ces critères dans la population BRCA1/2 mutée de la cohorte 1, et aucune conclusion formelle ne pourra être retenue sur ces critères, bien que dans la population AMM.

Concernant le profil de tolérance, on note notamment un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grade supérieur à 3, avec 72,2 % dans le groupe niraparib contre 49,3 % dans le groupe placebo. Il est également à noter qu'un seul cas de LAM a été enregistré au cours de l'étude, et ce dans le groupe placebo.

Comme précisé par Monsieur Cochat, le Docteur Julien Péron a expertisé ce dossier. Il ne peut pas être présent, mais il nous a transmis son rapport, dont je vais vous partager les principales conclusions.

Dans son rapport, Julien Péron note notamment le caractère préliminaire des résultats, avec une démonstration selon lui convaincante du bénéfice du traitement sur le critère de survie sans progression radiologique. Il note néanmoins que l'identification en pratique clinique des patients pourra être compliquée du fait qu'un nombre important de patients reçoivent maintenant les hormonothérapies de deuxième génération au stade de sensibilité à la castration.

Le bénéfice de cette association dans ce contexte est non démontré, et ces patients devront certainement toujours être orientés vers de l'olaparib, en cas de mutation BRCA, qui a l'AMM dans cette indication. La définition des patients éligibles au docétaxel en première ligne est subjective et repose principalement sur la présence ou non de symptômes significatifs. Cette indication ne concerne que les patients avec mutation BRCA alors que l'indication de l'association olaparib-acétate d'abiratéron est plus large.

Il conclut en proposant de suivre les revendications du laboratoire, avec un SMR important et une ASMR IV.

Pour résumer les principaux points de discussion de ce dossier, on peut retenir que les résultats sont cohérents avec les résultats vus lors du premier examen de ce dossier dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, que la démonstration sur la survie sans progression radiologique dans la sous-population BRCA1/2 mutée et dans l'ensemble de la cohorte 1 était significative.

On peut noter l'absence de démonstration sur la survie globale dans la cohorte 1 qui constituait le critère de jugement secondaire avec des analyses prévues au protocole. On peut noter qu'aucune conclusion formelle ne pourra être retenue sur les critères de TCC, TSP et SG, qui constituaient les critères de jugement secondaires, cette fois-ci dans la sous-population BRCA1/2 mutée, qui correspond à la population AMM, car il s'agissait d'analyses non prévues au protocole initialement, donc d'analyses exploratoires.

Enfin, aucune conclusion formelle sur la qualité de vie ne pourra être retenue, là encore du fait d'analyses à caractère exploratoire. La transposabilité des résultats peut être limitée par le fait que les patients inclus dans l'étude n'avaient pas reçu d'hormonothérapie de nouvelle génération pour la plupart. Or, les recommandations préconisent désormais l'utilisation de ces hormonothérapies de nouvelle génération dès le stade hormonosensible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à toi et à Julien. Avez-vous des questions ou des commentaires sur ce dossier ? Bizarrement, il n'y a pas de question. C'est qu'il était bien présenté, et le Bureau va d'ailleurs dans le même sens. Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR IV versus le comparateur, c'est-à-dire l'acétate d'abiratéron en association à la prednisone ou à la prednisolone, et pas d'ISP. Il n'y avait pas de demande d'ISP ?

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

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai juste une question. Avons-nous eu les remontées de l'accès précoce sur le PUT-RD, s'il vous plaît ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, pas encore, car l'accès précoce a été octroyé en avril dernier. Nous attendons de ce fait les premiers résultats pour le rapport intermédiaire. On l'attend en février, en début d'année 2024.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Nous allons passer au vote.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Il y a 19 votants. Il y a 19 voix pour un SMR important et 19 voix pour une ASMR de niveau IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous pouvons l'adopter sur table.

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