



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 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.

NUBEQA (CT-20280) - BAYER HEALTHCARE SAS - Examen - Extension d'indication

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- NUBEQA, c'est Julien Perron qui est l'expert. La cheffe de projet va nous présenter le dossier. On y va.

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

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour 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 NUBEQA, à base de darolutamide en comprimés pelliculés de 300 milligrammes. Il s'agit d'une hormonothérapie type de seconde génération, inhibitrice des récepteurs aux androgènes.

Cette demande fait suite à une AMM obtenue le 27 février dernier dans l'indication. NUBEQA est indiqué dans le traitement de l'homme adulte atteint d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, en association avec le docetaxel et un traitement par suppression androgénique. Cette indication est superposable à celle de la demande que vous examinez.

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III, en association avec le docetaxel et la suppression androgénique.

Selon les recommandations, la suppression androgénique ou ADT reste le traitement de base du cancer de la prostate métastatique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération au choix parmi l'enzalutamide, l'apalutamide ou l'acétate d'abiratéron pour les tumeurs synchrones et l'apalutamide et l'enzalutamide pour les tumeurs asynchrones. L'ajout d'un traitement docetaxel à l'ADT en association avec le darolutamide ou l'acétate d'abiratéron peut être discuté, notamment pour les patients d'emblée métastatiques, avec un diagnostic de haut volume ou haut risque.

D'après les recommandations et en lien avec les définitions retenues dans les études CHARTEED et GETUG, les définitions de haut volume et haut risque ne sont pas totalement superposables, mais se recoupent, puisque 80 % des patients identifiés comme de haut risque sont également identifiés comme à haut volume tumoral.

Le positionnement de darolutamide est basé sur les données de l'étude PEACE-1, une étude académique promue par Unicancer et coordonnée par le Professeur Fizazi, conduite par le groupe d'études des tumeurs uro-génitales. Il s'agit d'une étude comparative et multicentrique de phase III, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de la combinaison de trois médicaments, l'hormonothérapie de nouvelle génération avec l'acétate d'abiratéron, l'hormonothérapie classique ou ADT et le docetaxel.

C'est d'après les résultats de cette étude que les recommandations de l'AFU reposent, mais il s'agit d'une utilisation hors AMM de l'acétate d'abiratéron qui n'a pas d'indication en association au docetaxel et à l'hormonothérapie de nouvelle génération.

Trois autres spécialités indiquées dans le traitement du cancer de la prostate métastatique, hormonosensible, avec un traitement par suppression androgénique, ont récemment été évaluées par la commission. Il est à noter que l'obtention de leurs AMM est postérieure au début des inclusions de l'étude pivot de cette demande. Il s'agit à chaque fois de bithérapie, contrairement à l'association évaluée aujourd'hui, qui est une trithérapie.

La demande d'inscription de NUBEQA repose sur les données d'une étude pivot de phase III, l'étude ARASENS, réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du darolutamide associé à l'ADT et au docetaxel par rapport au docetaxel et à l'ADT seuls, en termes notamment de survie globale.

Les données d'une méta-analyse, dont l'objectif était de comparer de façon indirecte les alternatives disponibles précédemment citées en association à l'ADT versus darolutamide plus docetaxel et ADT ont également été jointes au dossier. Cette méta-analyse en réseau a inclus sept essais cliniques. Néanmoins, en raison notamment de l'hétérogénéité des populations incluses dans cette méta-analyse qui ne correspondent pas strictement à la population de l'AMM de NUBEQA, les résultats sont interprétés avec prudence et ne seront pas présentés.

Je vais laisser le Professeur Péron décrire plus précisément les résultats de l'étude, mais ce que l'on peut retenir des caractéristiques des patients inclus, c'est la présence d'environ 76 % et 77 % de patients identifiés comme à haut volume tumoral, et de 69 et 70 % de patients identifiés comme à haut risque. Il n'était pas prévu initialement dans l'étude d'identifier ces patients, mais suite à une demande du CHUP qui souhaitait avoir les résultats dans cette sous-population, des analyses *post-hoc* ont été réalisées.

Les résultats de l'étude ARASENS réalisée chez 1 305 patients adultes ont conclu à une démonstration de supériorité en termes de survie globale, qui était le critère de jugement principal, avec un HR à 0,575 et une médiane non atteinte dans le groupe darolutamide plus docetaxel et ADT, et de 48,9 mois dans le groupe placebo.

Cette étude a également permis de conclure à une démonstration de supériorité en faveur du groupe darolutamide plus docetaxel et ADT pour cinq des sept critères formant la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires, hiérarchisés, définis *a priori*. Cette démonstration de supériorité concernait le délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration, le délai jusqu'à progression de la douleur, la survie sans évènement osseux symptomatique, le délai jusqu'au premier évènement osseux symptomatique, le délai jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique du cancer de la prostate. La séquence hiérarchique s'est arrêtée à partir du sixième critère qui était le délai jusqu'à aggravation des symptômes physiques liés à la maladie. Le dernier critère, qui était le délai jusqu'à l'instauration d'un traitement opiacé pendant au moins sept jours consécutifs, n'a donc pas été testé.

Par ailleurs, des analyses *post hoc* sur la survie globale ont été réalisées selon le volume tumoral et le niveau de risque évolutif suggérant un *hazard ratio* à 0,685 chez les patients à haut volume tumoral, un *hazard ratio* à 0,682 chez les patients à faible volume tumoral non

significatif, et un *hazard ratio* à respectivement 0,71 et 0,62 chez les patients à haut risque et bas risque.

Concernant le profil de tolérance, on a un profil de toxicité comparable globalement à l'association docetaxel plus ADT, marqué notamment par une différence de trois points pour les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement, avec 13,5 % des patients du groupe darolutamide plus docetaxel et ADT, contre 10,6 % des patients du groupe placebo plus docetaxel.

Pour examiner ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Julien Péron, que je remercie à nouveau. Nous avons reçu deux contributions d'associations de patients qui vont vous être maintenant résumées. Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On fait d'abord les contributions, ou on fait d'abord les associations ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On fait d'abord, les contributions.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Comme cela a été dit, ce sont deux associations, mais elles se sont réunies pour faire la même contribution. On a eu CERHOM, la fin du cancer et début de l'homme, qui est une association non agréée, et l'APCLP, qui est une association agréée au niveau régional, en Nouvelle-Aquitaine.

Ils se sont appuyés sur une enquête entre automne 2022 et mars 2023. Il y a eu 45 répondants à la fois sur la qualité de vie avec un impact important, notamment sur un peu moins de la moitié des répondants qui déclarent une qualité de vie mauvaise à très mauvaise ou moyenne, respectivement 9 % et 38 %. Un répondant sur deux déclare des douleurs moyennement désagréables à insoutenables, dont deux patients déclarants des douleurs insoutenables d'origine osseuse.

40 % des répondants ont subi une prostatectomie, avec des effets au long cours. Le retentissement sur la vie, on va trouver, la vie sexuelle et la vie sociale, avec un impact psychologique assez important, et un impact familial également.

Sur les médicaments disponibles, ils rappellent l'intérêt de l'hormonothérapie de deuxième génération, notamment pour les patients résistants à la castration, malheureusement avec des effets. Il y a la baisse de la libido, la fatigue. 24 % des répondants estiment avoir plus de problèmes de mémoire qu'avant et 18 % des patients supportant mal leur traitement, 32 % le supportant moyennement.

Ils citent les effets secondaires neurologiques pour l'enzalutamide, de même que l'acétate d'abiratéron pour l'incompatibilité avec le patient diabétique, insuffisant cardiaque, insuffisant hépatique. Ils soulignent au passage que 39 % des 45 répondants disent ne pas avoir pu émettre un avis sur leur traitement. 74 % d'entre eux auraient souhaité participer à la décision.

Sur le médicament actuel, le darolutamide, ils soulignent pour l'effet d'absence neurologique qui paraît important dans leur contribution, un risque d'effet indésirable spécifique moins

important également. Ils citent l'essai. Il y a deux patients qui ont l'expérience du traitement, un dans le cadre de l'essai, un hors essai. Pour l'un d'entre eux, cela s'est merveilleusement bien passé jusqu'ici.

Ils aimeraient que cette possibilité soit offerte dès le début du parcours de soins, quand le patient peut encore supporter un traitement avec une chimiothérapie. Ils disent plus tard que 22 % des répondants déclarent préférer l'efficacité d'un traitement au prix de la qualité de vie, contre 12 % privilégiant la qualité de vie au détriment de l'efficacité du traitement. Ils sont favorables au renforcement de l'arsenal thérapeutique disponible pour les patients, ce que permettrait l'extension d'autorisation demandée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Julien, c'est à toi.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Merci beaucoup. La cheffe de projet a déjà dit énormément de choses sur un dossier qui me semble poser relativement peu de difficultés. Je vais essayer d'être au maximum bref.

Nous parlons de patients atteints de cancer de la prostate métastatique, hormonosensibles. En pratique, il s'agit essentiellement de patients nouvellement diagnostiqués au stade d'emblée métastatique, soit, c'est également possible, de patients qui sont en rechute après une prise en charge d'un cancer de prostate localisé mais qui, dans ce cas, sont à distance de la suppression androgénique ou qui n'ont pas reçu de suppression androgénique. C'est une situation qui est plus rare du fait de la généralisation de la surveillance par PSA, en post-thérapeutique d'un cancer de prostate localisé.

Il n'y a pas si longtemps que cela, il y a quelques années, le traitement était simple. C'était une suppression androgénique. Il y a eu le développement à peu près concomitant d'un côté de la chimiothérapie, de l'autre côté des hormonothérapies de deuxième génération. En effet, la chimiothérapie par docetaxel a démontré une amélioration de la survie globale. Il y a un maximum de qualité de démonstration dans la population à haute charge tumorale, même si les méta-analyses montrent qu'il y a un bénéfice du docetaxel dans l'ensemble de la population.

Le bénéfice en survie globale, mais la toxicité associée à l'utilisation de six cures de chimiothérapie par docetaxel avait conduit à attribuer un SMR important et une ASMR IV à ce traitement en 2020.

Ensuite, il y a eu trois et maintenant quatre hormonothérapies de deuxième génération qui sont positionnées. La première, puisque la date qui va nous intéresser c'est celle de la première, c'est l'acétate d'abiratéron qui s'est positionnée en 2018.

Au début, les premières études évidemment étudiaient les hormonothérapies de deuxième génération sans chimiothérapie, puisque les développements étaient concomitants. Ensuite les essais autorisaient la chimiothérapie, mais sans la contraindre. Là, c'est la première fois que nous avons un essai qui arrive. La chimiothérapie faisait partie intégrante du bras contrôle et également du bras expérimental, donc du traitement de base.

Les différentes hormonothérapies de deuxième génération déjà évaluées ont toutes eu une évaluation équivalente par la HAS, qui a attribué des SMR importants et des ASMR III. A chaque fois, il y avait devant des *hazard ratio* en survie globale autour de 0,62 qui ont toujours été confirmés par les données à long terme lors des analyses subséquentes des différents essais cliniques. Je ne vais pas faire la liste ici à l'oral. Il n'y a jamais eu de réévaluation de ce niveau d'ASMR.

Le nouveau qui arrive, c'est le darolutamide, qui appartient comme l'apalutamide et l'enzalutamide à la classe des inhibiteurs sélectifs du récepteur aux androgènes. Il s'administre par voie orale aussi. A savoir que l'on dispose déjà du darolutamide dans une autre indication qui est le cancer prostate, résistant à la castration non métastatique.

De façon théorique, l'intérêt de ce traitement par rapport aux autres, c'est qu'il passe peu, ou moins, la barrière hémato-encéphalique, ce qui devrait conduire à moins de toxicités neurologiques, notamment d'asthénie, ce qui est un phénomène observé régulièrement avec les autres hormonothérapies de seconde génération. Il y a également moins de risques pro-épileptogènes. Il a également un profil d'interaction médicamenteuse qui est assez favorable quand on le compare aux autres, notamment.

L'étude de phase III, *ARASENS*, a déjà été bien présentée. Je vais juste signaler que la date de première inclusion était en 2016, deux ans avant l'évaluation de l'abiratéron, donc on peut accepter que le développement était concomitant, même si de l'eau a un peu passé, et qu'actuellement, évidemment, un bras sans hormonothérapie de deuxième génération ne correspond pas aux standards actuels de traitement en France. Mais on peut accepter que les développements sont au moins partiellement concomitants.

Comme je vous l'ai dit, la principale originalité de cette étude par rapport aux autres, c'est le fait que le docetaxel soit prévu comme traitement associé dans les deux bras, contrôle comme expérimental. Il y a eu beaucoup de patients inclus. Les critères d'inclusion sont assez classiques. On peut juste noter que les patients sont plutôt un peu moins âgés que dans les études qui ont évalué les autres hormonothérapies antérieures, qu'ils avaient un bon état général, et le plus souvent un bon volume tumoral. On peut imaginer que c'est l'effet du fait d'avoir forcé la réalisation du docetaxel qui a conduit les investigateurs à proposer l'étude plutôt à des patients plus jeunes et plutôt à haut volume tumoral, ce qui paraît relativement cohérent.

On retrouve, avec un suivi médian assez long, de 43 mois, un *hazard ratio* pour la survie globale à 0,76, qui est statistiquement significatif. Et ce qui est à peu près du même ordre d'ampleur d'effet que pour les autres hormonothérapies évaluées antérieurement.

Ce qui est intéressant, c'est que dans la séquence d'analyse hiérarchique, plusieurs critères, comme cela a déjà été dit, ont été montrés comme positifs. On peut féliciter les promoteurs de l'étude, les investigateurs, pour avoir choisi plutôt des critères de jugement qui ont une vraie pertinence pour les patients : le délai jusqu'à progression de la douleur, la survie sans événements osseux symptomatiques, le délai jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique. Il s'agit d'abord de favoriser ces critères proches du patient plutôt que la classique survie sans progression radiologique.

Au niveau de la tolérance, comme cela a également déjà été dit, et comme c'est attendu avec ce darolutamide, on a plutôt l'impression d'une bonne tolérance, probablement un peu meilleure que celle des autres hormonothérapies, mais évidemment, on ne peut pas l'affirmer sans étude comparative des hormonothérapies de deuxième génération entraînent.

Au total, la démonstration du bénéfice est solide et cliniquement très pertinente. Je n'ai pas non plus de raison de la qualifier de supérieure aux démonstrations déjà réalisées pour les autres hormonothérapies de deuxième génération. J'aurais envie de suivre d'ailleurs les revendications du laboratoire, et de proposer un SMR important, une ASMR III comme les autres. Il n'y a pas de demande d'ISP. À noter que par contre, c'est ASMR III versus chimiothérapie par docetaxel plus suppression androgénique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Julien. Y a-t-il des questions ? Je n'en vois pas depuis ici. Y en a-t-il dans la salle ?

Un chef de projet pour la HAS.- Michel, j'ai une petite question à adresser à Julien. Faut-il sélectionner les patients sur le haut volume pour trouver une indication au docetaxel ? Sachant que l'orientation de l'essai, comme tu le disais tout à l'heure, était en grande partie sur le haut volume.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est un peu revenu. C'est-à-dire que la première indication du docetaxel était effectivement vraiment limitée au haut volume du fait de l'analyse en sous-groupe de l'étude CHARTEED qui était première étude en dehors de l'essai STAMPEDE, mais avec les particularités de l'essai STAMPEDE qui est un essai plateforme. Les gens avaient du mal à accepter la validité scientifique des résultats obtenus par STAMPEDE. C'était sur les résultats en ce groupe de l'essai CHARTEED qu'avait été défini ce volume. Parce qu'effectivement, dans cette étude, sur la première analyse intermédiaire qui était devenue finale, qui a montré le bénéfice en survie, il n'y avait pas d'intérêt. Les courbes étaient superposées dans ce groupe à faible volume tumoral.

En laissant le temps passé, les événements ont commencé à arriver même dans le sous-groupe à faible volume tumoral. Les analyses au global des trois études qui ont évalué la chimiothérapie ont montré qu'il y avait un bénéfice en survie également dans ce groupe à faible volume.

Je ne serai pas à l'aise avec le fait de réinsister sur cette notion du haut volume dont l'utilisation en pratique clinique, évidemment, reste quelque chose qui est utilisé. C'est-à-dire qu'une personne qui a une petite métastase, *a priori* personne ne lui fera de docetaxel. Mais les critères précis tels qu'ils étaient utilisés il y a quelques années, qui étaient ceux définis dans l'analyse de ce groupe de CHARTEED, qui permettaient de définir un haut volume, ne sont plus, à mon avis, à mettre en avant, puisqu'ils ne correspondent plus à une analyse de ce groupe qui identifie le bénéfice dans un des sous-groupes et pas dans l'autre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une petite question pour Julien. Dans ton tableau où il y a l'ensemble des comparateurs. Il y a un petit bénéfice sur la qualité de vie pour deux

des comparateurs. Même si c'est marqué oui exploratoire, est-ce à prendre en compte ou c'est suffisamment mince pour l'ignorer ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je pense que c'est suffisamment mince pour l'ignorer, parce qu'en fait, la différence c'est le type d'analyse qui a été réalisé. D'ailleurs, si j'étais « cool », je pourrais considérer qu'ARASENS, qui a étudié non pas la qualité de vie, mais un critère qui est la *patient reported outcome*, je pourrais presque considérer qu'il a montré une amélioration de la qualité de vie. Parce qu'éviter la douleur, quelque part, on imagine que ça va améliorer la qualité de vie des gens. Il se trouve que ce n'est pas formellement une analyse de qualité de vie. Je n'en ferai pas une différence entre les études.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions dans la salle ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Non, il n'y a pas de questions dans la salle.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, nous allons passer au vote. Nous avons dans le bureau envie de suivre la recommandation de Julien, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR III par rapport au comparateur de l'étude. Il n'y a pas de demande d'ISP, je pense.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Dans les éléments de discussion qui ont été notés, il y a le fait de restreindre aux maladies M1 *de novo*. J'ai vu, même si évidemment c'est la majorité des patients qui sont M1 *de novo*, comme je l'ai dit d'ailleurs au tout début de mon rapport, je ne vois pas bien de raison de l'écrire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On vote dans la globalité de l'indication.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants, et à l'unanimité, vous avez voté pour un SMR important et un niveau d'ASMR de niveau III.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- L'adopte-t-on comme ça ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, on peut l'adopter sur table.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.