



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mars 2024

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. Examen extension d'indication : TALZENNA 0,25 mg (CPRCm) (talazoparib (tosilate de)) (CT-20610) - PFIZER PFE FRANCE

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à l'extension d'indication de TALZENNA avec une présentation du dossier par la chef de projet. Ensuite, c'est Sylvie Chevret et Julien Péron qui seront nos experts.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'extension d'indication et de primo-inscription dans un nouveau dosage de la spécialité TALZENNA à base de talazoparib, un inhibiteur de PARP en gélules de 0,1 et 0,25 mg. L'indication revendiquée par le laboratoire est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 5 janvier dernier, à savoir en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

Quelques éléments de contexte. Veuillez noter que vous avez récemment vu ce dossier à deux reprises puisque le laboratoire s'est vu refuser deux demandes d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, la première fois dans une indication superposable à celle évaluée aujourd'hui, puis dans une autre indication restreinte aux patients pour lesquels les alternatives disponibles n'étaient pas appropriées. À chaque fois, la CT et le collège de la HAS, en s'appropriant les conclusions de la commission, avaient conclu à l'existence de traitements appropriés, donc à la possibilité de différer la mise en œuvre du traitement.

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 < 50 ng/dl, 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 associé 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, les patients asymptomatiques présentant des signes de progression rapide de la maladie.

Veuillez noter que jusqu'à 30 % des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique présentent des altérations des gènes de la préparation de l'ADN HRR. Ces altérations sont parfois des facteurs prédictifs de réponse à certaines thérapies. Vous avez à l'écran leur répartition dans le cancer de la prostate métastatique et le panel de gènes testés dans l'étude que je vais mentionner juste après.

Veuillez également noter que récemment, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'introduction de deux accès précoces associant l'hormonothérapie de nouvelle génération par acétate d'abiratéron à un inhibiteur de PARP, l'olaparib ou le niraparib :

- AKEEGA, une association fixe de niraparib et acétate d'abiratéron en accès précoce

initialement, devenu par la suite un accès précoce post-AMM pour le traitement de deuxième ligne, c'est-à-dire après une résistance à la castration chez les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 mutées, germinales ou somatiques. Il s'agit d'un sous-groupe de patients inclus dans le périmètre de l'indication évaluée aujourd'hui.

- LYNPARSA, en accès précoce post-AMM d'emblée, en association à l'abiratéron et à la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée, soit en périmètre d'indication superposable à celui évalué aujourd'hui, donc peu importe le statut mutationnel vis-à-vis des gènes BRCA1/2.

Le dossier que le laboratoire a transmis pour cette demande dans le cadre du droit commun comprend des données similaires au dossier que vous avez précédemment évalué. Il reprend les résultats de l'étude de phase III TALAPRO-2 avec des résultats sur la survie sans progression, des résultats intermédiaires sur la survie globale. Il a ajouté à son dossier des comparaisons indirectes de types MAIC et méta-analyse en réseau qui vont vous être décrites par le Professeur Chevret.

L'étude support de cette demande est une étude de phase III TALAPRO-2 qui comprend deux parties : une partie de recherche de doses et une partie de phase III avec un ratio d'allocations 1 : 1, évaluant le talazoparib en association à l'enzalutamide versus l'enzalutamide seul.

Je passe très rapidement sur les résultats de l'étude qui vont vous être précisés par le Professeur Péron juste après. Des analyses étaient prévues à la fois dans la population tout-venant et dans la population de patients HRR mutés, comprenant des patients inclus à la fois dans la cohorte 1 qui incluait des patients indépendamment de leur statut HRR et de la cohorte 2 qui incluait uniquement des patients HRR mutés. Il n'y a pas eu de démonstration sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survie globale dans la population tout-venant. Parmi les principaux effets indésirables recueillis dans le cadre de l'étude, on peut noter l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, les nausées et des cas de syndrome myélodysplasique, de nouvelles tumeurs et de pneumopathie.

Quelques points de discussion à retenir :

- Les résultats sont significatifs sur la survie sans progression radiologique à la fois dans la population tout-venant, donc indépendamment du statut HRR, et dans le sous-groupe de patients ayant une déficience des gènes HRR.
- Le profil de tolérance est plutôt conforme à ce qui est connu pour le talazoparib et les inhibiteurs de PARP avec une héματο-toxicité.

- L'absence de démonstration sur la survie globale à la fois dans la population tout-venant et la sous-population avec déficience des gènes HRR :
- L'absence de données d'efficacité et de tolérance issues de comparaisons directes ou indirectes de bonne qualité versus les alternatives disponibles. Je laisse le professeur Chevret revenir dessus.
- Des données de qualité de vie exploratoire.

Comme mentionné, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Julien Péron et du Professeur Sylvie Chevret, que je remercie à nouveau pour leurs expertises et à qui je cède la parole.

M. le D^r PERON.- Merci beaucoup. C'est un dossier que nous avons déjà vu plusieurs fois, que nous avons déjà vu deux fois. Nous connaissons déjà assez bien les données. On parle de cancer de prostate métastatique résistant à la castration. Je vais passer assez vite sur le contexte de la maladie que nous avons déjà abordé plusieurs fois et que je pense que vous connaissez, mais je pourrai y revenir dans les questions si vous le souhaitez. En plus, nous avons revu ce dossier déjà deux fois et nous avons en plus revu récemment les deux associations d'inhibiteurs de PARP et d'hormonothérapie de deuxième génération, qui se positionnent exactement dans la même situation thérapeutique et le même contexte.

L'étude TALAPRO-2 est une étude randomisée en double aveugle qui comparait un bras enzalutamide, une hormonothérapie de deuxième génération, qui est un bon standard parmi les hormonothérapies de deuxième génération, plus talazoparib ou placebo du talazoparib. Une particularité de cette étude par rapport aux autres études qui ont évalué un inhibiteur de PARP plus hormonothérapie de deuxième génération, c'est la constitution de deux cohortes successives, une cohorte *all-comers*, une cohorte de patients qui présentent une mutation supposée prédisposée à l'efficacité des inhibiteurs de PARP. C'est plutôt bien parce qu'au final, comme ces anomalies moléculaires sont relativement rares, une dizaine ou quinzaine de pourcents parmi la population globale des cancers de prostate, c'était une façon de sécuriser le fait de produire des données dans cette sous-population spécifique d'intérêts.

L'étude a été relativement bien conduite. Le critère de jugement principal premier, c'était la survie sans progression radiologique dans le groupe *all-comers*, chez un groupe non sélectionné spécifiquement pour les statuts HRR, pour la présence d'un gène de déficit de la reconnaissance. Il y a un bénéfice clairement démontré à mon sens en termes de survie sans progression radiologique, le critère de jugement habituellement considéré comme valide dans cette situation. Les médianes, pour ne citer qu'elles, n'étaient pas estimables, donc non atteintes dans le groupe talazoparib, et 21,9 mois dans le groupe placebo. Le hazard ration était à 0,163 et une p-value très basse. Les courbes se séparent de façon précoce et harmonieuse.

Les analyses exploratoires, selon notamment le statut HRR, le statut mutationnel, évoquaient une efficacité plus importante dans le groupe avec une mutation. Mais dans le groupe spécifiquement HRR négatif, qui est un groupe d'intérêts – puisqu'on se pose la question « y a-t-il un sens à prescrire un inhibiteur de PARP dans ce groupe de patients majoritaires qui n'a

pas de mutation d'intérêts ? » – cela avait l'air de marcher, puisque dans ce sous-groupe HRR négatif, le hazard ratio était estimé à 0,69 avec un intervalle de confiance, dans la borne supérieure, de 0,89. Ensuite, il y a la cohorte 2. On regarde encore la survie sans progression radiologique. Cela marche un peu mieux. Le hazard ratio est à 0,45. Si on compare les chiffres, c'est plus bas, c'est mieux. La médiane de PFS, après un suivi de seulement 17 mois, était non atteinte dans le groupe expérimental, versus 13,8 mois, plus bas, dans le groupe placebo. C'est assez connu que le fait d'avoir une mutation est un facteur de mauvais pronostic spontané.

La grande limite, c'est que les données de survie globale ne sont pas positives sur des données très immatures. Il y a eu une actualisation au *cut-off* du 28 mars 2023, ce qui correspond à une durée médiane de suivi de 35 mois, donc ça commence à être un peu mieux. C'est néanmoins immature. Le hazard ratio est à 0,84, petite tendance. Il y a une courbe qui est au-dessus de l'autre, la courbe talazoparib au-dessus de la courbe placebo. Cette analyse est non significative et l'analyse finale est prévue *a priori* en 2024.

Le taux de réponse est augmenté, 62 % versus 44 %, c'est bien. Au niveau toxicité, rien de surprenant. Il y en a, il y a une toxicité au talazoparib, la toxicité connue du talazoparib, donc rien d'inattendu, mais c'est un traitement associé à une certaine charge toxique. C'est tolérable chez la grande majorité des patients, mais il y a régulièrement besoin d'adaptation de doses, notamment pour les problèmes hépatologiques. Il y a une charge toxique clinique qui est quand même courante.

Je ne vais pas parler des comparaisons indirectes. Je peux juste dire que je ne suis pas convaincu par la démonstration, mais on verra, c'est Sylvie qui les présentera.

C'est une troisième présentation du dossier. Cela pourrait donner l'impression qu'on a eu un avis négatif les fois précédentes. Ce n'est pas forcément le cas, dans le sens où les présentations précédentes étaient des accès précoces pré-AMM. On avait reconnu le caractère présumé innovant du traitement, mais ce qui avait bloqué, c'était l'existence de comparateurs parce que ce traitement était arrivé juste après son copain, notamment l'association olaparib/abiratéron. C'est ce qu'on avait dit lors d'une première présentation. À la deuxième présentation, le laboratoire était revenu en argumentant le fait qu'il était important d'avoir accès à une association d'hormonothérapie de deuxième génération plus inhibiteur de PARP, mais l'association hormonothérapie de deuxième génération n'était pas l'abiratéron, puisqu'elle est moins indiquée chez les gens qui ont des antécédents cardiologiques, puisqu'on doit prescrire de la cortisone de façon systématique en association à l'abiratéron. Comme les gens qui avaient de lourds antécédents cardiologiques étaient de base exclus de toutes les études, on n'avait pas retenu cet argumentaire, donc on avait confirmé l'absence d'accès précoce pré-AMM du fait d'un traitement approprié, qui était l'association olaparib/abiratéron.

Néanmoins, la question n'est pas la même puisqu'il y a un développement qui est cette fois-ci parfaitement concomitant et l'argument de la concomitance de développement est parfaitement valable sans discussion ici. Quand on met l'un à côté de l'autre les données, il n'y a aucune raison de discriminer l'association talazoparib/enzalutamide par rapport aux autres associations présentées, notamment l'association olaparib/abiratéron. Ma recommandation serait d'aligner.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sur l'essai qui a été publié dans le Lancet, le précédent, le précédent, c'était le *New England*, ce sont des essais publiés dans de grandes revues. Ces deux cohortes qui ont été planifiées dès le départ, avec une randomisation stratifiée sur le statut muté ou pas, de ce point de vue-là, c'est propre. Ils ont également tenu compte dans leur calcul du seuil de signification de l'inflation du risque alpha qui est liée au fait que ce critère de jugement est évalué sur les deux cohortes, qu'il s'agisse de la survie sans progression radiologique ou de la survie globale. De plus, ils ont tenu compte également de l'inflation du risque alpha liée aux analyses intermédiaires.

Ce sont les trois analyses qui étaient prévues dans chacune des cohortes. La première analyse était une analyse terminale sur la progression. Il y avait une analyse intermédiaire sur la progression, une analyse terminale sur la progression, puis une analyse intermédiaire sur la survie. L'analyse terminale de la survie devait intervenir après 438 essais. En définitive, le dossier présenté concerne uniquement la cohorte 1, c'est ce que j'ai compris, donc je ne vous ai présenté que ces résultats. Vous voyez que par rapport à ce qui était prévu, ce qui a été réalisé est un peu différent, puisqu'ils ont ajouté une deuxième analyse intermédiaire de la survie dite exploratoire.

On vient d'entendre que les données ne sont pas mûres. Je pense que l'analyse a été faite après. Après 327 décès sur les 438 attendus, c'est une fraction d'information qui est quand même de 75 %, donc la maturité des données ne me semble pas si mauvaise. Malheureusement, pour le laboratoire, l'analyse n'est pas significative en survie puisque la borne de l'intervalle de compétence est supérieure à 1. De toute façon, le seuil de significativité lié à l'ajustement des analyses répétées était de 3/10 000, donc on est loin de la signification statistique.

Je parlerai après des comparaisons indirectes qui ont été réalisées. Il y a une méta-analyse en réseau et plusieurs MAIC non créées, puisqu'il n'y a pas de comparateur commun. Il y a deux réseaux en fonction du critère de jugement, l'un sur la progression radiologique, et on va le voir après sur la survie, c'est à peu près pareil. J'ai mis en jaune et en vert les pas de traitement qui sont comparés. C'est un réseau qu'on appelle éparse parce qu'à chaque fois, il n'y a quasiment qu'un seul essai sur chaque comparaison qui a été effectué direct. La deuxième chose qu'on peut observer en termes de géographie du réseau, c'est que la comparaison entre le talazoparib/énzalutamide versus l'olaparib sera médié à la fois par le comparateur de l'essai plus le placebo, plus après l'acétate d'iratérone plus le placebo. À chaque fois, il n'y a qu'un seul essai. C'est ce que j'ai voulu dire en disant que le talazoparib était à une extrémité des réseaux.

La limite dans ce type de réseaux, d'une part, même s'il est mal représenté parce qu'on n'a pas du tout de trait dont l'épaisseur devrait être proportionnelle au nombre d'essais, c'est assez simple puisqu'il y en a qu'un à chaque fois, on devrait avoir des ronds sur chaque traitement dont la taille est proportionnelle au nombre de malades. Je ne suis pas sûre que cela a été fait. Une chose est sûre, c'est que le fait d'avoir qu'un seul essai sur chaque comparaison est une limite principale à la validité de ces résultats.

C'est la même chose sur la survie, on retrouve un réseau très éparé avec le plus souvent, à

deux ou trois reprises, plusieurs essais qui ont comparé les molécules.

Sur les MAIC, ce qui m'a interpellée, c'est le fait qu'il y ait une forte réduction de la taille de l'échantillon effective sur ces MAIC. Cela veut dire qu'il y a une forte hétérogénéité entre les populations initiales. C'est pour cela que je vous ai présenté cette diapositive maintenant parce que pour moi, cela remet en question les hypothèses des méta-analyse en réseau, une hypothèse qu'on appelle la transitivité, n'importe quel malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai. Là, on voit bien que ce n'est pas vrai puisqu'on perd pratiquement 60 % de la taille de l'échantillon une fois qu'on essaye de les équilibrer sur quelques facteurs. Et encore, il n'y en a que quatre ou neuf qui sont pris en compte sur les douze qui sont listés au départ. Ce qui me semble interpellant, ils ordonnent la valeur pronostique des facteurs, ce qui me semble une bonne chose d'après la littérature des connaissances expertes, mais le premier n'est pas mesuré, n'est pas mesurable, donc ce n'est pas grave, on continue quand même. Cela veut dire qu'on ne peut pas écarter un biais résiduel sur le fait que ce délai n'était pas identique entre les groupes de traitements comparés, donc un biais de confusion résiduel.

Au total, comme l'a dit Julien, je suis d'accord sur le fait que l'on ne peut pas dire grand-chose de l'ensemble de ces comparaisons indirectes réalisées.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Sylvie. Des questions ou des commentaires ? Pas de question, donc on passe au vote. Nous étions assez favorables de suivre la proposition de Julien, d'aligner l'évaluation avec un SMR important et une ASMR IV sans ISP. On peut voter alignement, si cela vous convient.

Une intervenante.- Est-ce que l'ISP avait été votée pour les autres ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Même question que ce matin, même réponse que Pierre, il faut qu'on le vote de toute façon. Je n'ai pas le sentiment d'avoir nécessité d'un ISP.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour préciser, je vous propose de rajouter, dans les recommandations particulières, le fait que la commission souhaiterait être destinataire des résultats de l'analyse finale sur la survie globale. Comme mentionné par le Professeur Péron, elles sont attendues courant 2024. Ainsi, vous vous réservez le droit et la possibilité de réévaluer le médicament si cela a été nécessaire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Tout à fait d'accord. Je pense que Julien sera d'accord également.

M. le P^r PERON.- Oui.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il faut voter l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 21 votants, il y a 21 voix pour pas d'ISP et 21 voix pour un alignement.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vous propose de l'adopter sur table.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est ce que je voulais vous proposer éventuellement. On

adopte sur table.

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