



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Mercredi 22 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. ERLEADA – Inscription

**M. LE PRÉSIDENT.-** [REDACTED] et [REDACTED].

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Personne n'a à quitter la salle.

**M. LE PRÉSIDENT.-** [REDACTED], tu as la parole.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Vous allez voir la demande d'inscription de la spécialité ERLEADA 60 mg des laboratoires Janssen sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. C'est une spécialité à base d'apalutamide, un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes, indiquée dans l'indication suivante : traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

ERLEADA a obtenu cette AMM en janvier 2019. Cette AMM a été précédée d'une ATU de cohorte d'août 2018 à février 2019 dans l'indication suivante : traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un temps de doublement du taux de PSA inférieur ou égal à 10 mois. Ce critère biologique correspondait au critère d'inclusion défini pour les patients à haut risque de maladie métastatique dans l'étude pivot SPARTAN qui vous sera détaillée par la suite.

La demande d'inscription d'ERLEADA repose principalement sur les données issues de l'étude SPARTAN, une étude pivot de phase III randomisée en double aveugle qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association apalutamide + suppression androgénique par rapport au placebo + suppression androgénique chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique et à haut risque de développer des métastases.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Pour rappel, la commission a examiné la spécialité XTANDI à base d'enzalutamide, un autre inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui a obtenu la même extension d'indication qu'ERLEADA en 2018. Cette indication a été évaluée la semaine dernière par la commission.

Pour cette évaluation, nous avons sollicité Monsieur Dufour comme membre référent. Je lui laisse la parole.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** C'est un dossier très proche de celui discuté la semaine dernière avec XTANDI, sur lequel nous attendons des précisions sur la tolérance et qui sera rediscuté une autre fois.

La stratégie thérapeutique dans les cancers de la prostate non avancés, c'est-à-dire sans envahissement ganglionnaire ou métastases, se fait selon une classification ECOG et est basé sur le taux de PSA et le score de Gleason. Chez les patients à haut risque, on a tendance à démarrer un traitement rapidement par agoniste de la LH-RH. Puis, en cas d'échappement, on passe aux nouveaux anti-androgènes et à la chimiothérapie.

L'un des buts, c'est de retarder le plus possible la survenue des métastases. C'est le but de l'étude présentée, SPARTAN, étude randomisée de phase III, international en double aveugle, comparant un bras apalutamide + suppression androgénique versus suppression androgénique + placebo.

Les patients étaient stratifiés selon plusieurs critères, qui sont des critères importants : le temps de doublement du PSA, donc le critère était un temps de doublement inférieur à 10 mois avec une testostérone inférieure à cinq ans, donc des patients en castration réelle. Là, ils avaient été séparés entre un temps de doublement inférieur ou supérieur à six mois dans la stratification. Ensuite, il y avait l'utilisation de médicaments anti-ostéoclastiques ou pas. Puis à la différence de l'étude XTANDI, il y avait un troisième facteur de stratification qui était la présence ou non d'adénopathies locorégionales. C'est une randomisation 2:1 avec traitement fait jusqu'à progression clinique ou toxicité.

Le critère de jugement principal était la survie sans métastase. C'est le même profil que pour XTANDI. Les critères secondaires étaient hiérarchisés sur le temps à progression du PSA, le taux de réponse sur le PSA, le temps jusqu'à utilisation d'une nouvelle ligne thérapeutique antinéoplasique (cela peut être soit un autre anti-androgène soit la chimiothérapie), les données sur la qualité de vie, les données sur la survie globale et la tolérance.

Il y a un nombre de patients relativement important inclus. C'est une pathologie extrêmement fréquente. 1207 patients ont été inclus : 806 dans le groupe apalutamide et 400 dans le groupe placebo. Le nombre de patients avait été calculé sur l'hypothèse d'un hazard ratio de 0,7, basé sur les études antérieures. L'analyse des critères secondaires a été faite avec une correction séquentielle du risque alpha. La méthodologie me semble correcte.

Les caractéristiques cliniques des patients entre les deux bras étaient bien équilibrées. À noter qu'il y avait 7% des patients dans chaque bras qui avaient reçu de la chimiothérapie. Ce n'était pas prévu mais c'est pareil dans les deux bras. Et le suivi, élément important pour le critère, consistait en un bilan radio, avec un scanner et une scintigraphie osseuse, toutes les 16 semaines, revu par un panel indépendant et un contrôle du taux de PSA à chaque fois. Une augmentation isolée du taux de PSA ne suffisait pas comme argument pour dire qu'il y avait une efficacité. Il fallait que des métastases apparaissent.

Les résultats ont été donnés en ITT avec à la date de point de l'étude un suivi médian de 20,3 mois et la durée d'exposition au traitement (qui était un peu différente entre les deux bras, du fait qu'un marchait mieux que l'autre) était de 16,2 mois pour le bras expérimental et 11,2 mois pour le bras contrôle. On reviendra tout à l'heure sur le problème de la tolérance.

Sur le critère de jugement principal, il n'y a pas de discussion possible. La survie médiane sans métastase est de 40,5 mois dans le groupe traité par apalutamide et de 16,2 mois dans le groupe contrôle, ce qui fait un gain en valeur absolue de 24,3 mois, soit deux ans avec un hazard ratio à 0,28.

Quand il y avait une progression, elle était osseuse dans 60,5 % des cas dans le groupe expérimental et un peu moins dans le groupe placebo où il y avait un peu plus de progression au niveau viscéral.

Dans l'analyse en sous-groupes, ce gain était retrouvé dans tous les sous-groupes.

Concernant les critères secondaires, qui sont également des éléments importants, le délai à la progression du PSA n'était pas atteint dans le groupe expérimental alors qu'il était de 3,7 mois dans le groupe placebo, là également une différence très significative cliniquement. Le délai à l'utilisation de chimiothérapie n'était pas atteint dans les deux bras dans la mesure où dans le bras contrôlant des anti-androgènes étaient donnés. Et la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe expérimental. Elle était de 39 mois dans le bras expérimental avec un hazard ratio de 0,49 mais un petit p à 0,07. Il y avait quand même une tendance assez nette en faveur du groupe expérimental, mais il n'est pas significatif.

Une étude de qualité de vie a été faite et bien faite, car elle fait l'objet d'une publication séparée dans le *Lancet oncology*. Elle conclut à l'absence de détérioration de la qualité de vie dans le bras expérimental.

En termes de toxicité, je m'attache au grade supérieur ou égal à 3. Elle est de 45 % dans le groupe expérimental, de 34 % dans le groupe placebo. Pour le groupe apalutamide, on a un peu plus d'hypertensions artérielles (14,3 % versus 11,8 %) et de rashs cutanés (la différence est un peu plus importante : 5,2 versus 2,3), un peu plus de chutes (1,7 versus 0,8) et de fractures (2,7 versus 0,8).

Il a été observé 10,6 % de cas d'effets secondaires ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le bras expérimental contre 7 % dans le bras contrôle. Je rappelle que le bras contrôle est un placebo. Alors que nous avons parlé beaucoup des décès survenus avec XTANDI, là, cela concerne les décès survenant pendant la période d'exposition au traitement, c'est-à-dire la totalité du traitement + 30 jours (critère habituel) : il était noté 10 décès dans le bras apalutamide (1,2 %) versus 3 (0,3 %) dans le placebo. Les causes étaient principalement vasculaires. Un seul cas a été rapporté par l'investigateur comme étant lié au médicament, mais les autres étaient non rapportés au médicament. Il y avait également dans ces décès des progressions tumorales, mais seulement trois. Les autres sont de causes différentes.

Il faut remarquer pour expliquer cette survenue de décès un peu plus importante dans le bras expérimental que dans le bras placebo, d'abord que nous sommes en présence de patients, quand on regarde les traitements qu'ils avaient de produire le traitement, qui avaient beaucoup de médicaments à visée cardiovasculaire. Plus du tiers avait des médicaments à visée cardiovasculaire (certains un seul, certains plusieurs). Donc ils étaient à risque pour un certain

nombre. L'âge moyen des patients dans chaque bras était de 74 ans. Et la durée d'exposition au traitement n'est pas la même par la force des choses : 16,9 mois pour le bras expérimental et 11,2 mois pour le bras contrôle. Les décès observés dans le bras expérimental sont observés au-delà d'un an. Dans l'autre groupe, les malades ne sont plus exposés au traitement.

D'après moi, il faut pondérer ce facteur qui est probablement dû au fait de l'âge des patients et de facteurs cardiovasculaires. Nous sommes dans une pathologie du sujet âgé. Dans les cancers de la prostate, souvent les gens ne meurent pas du cancer de la prostate mais de pathologies associées.

Pour moi, il s'agit d'une étude dont le design est correct. Elle est bien conduite avec une méthodologie statistique qui me semble adaptée. Et le choix du critère principal est pour moi justifié dans la population étudiée. C'est un élément important pour les patients d'avoir un retard à l'apparition des métastases et évidemment un retard à l'augmentation du PSA qui est pour eux un facteur extrêmement angoissant. Ils le vérifient régulièrement même si on leur dit que ce n'est pas nécessaire de le faire tous les 15 jours. L'apalutamide en association avec un agoniste de la LH-RH permet, chez les patients atteints d'un cancer non métastatique de la prostate résistant à l'hormonothérapie sur les critères donnés, c'est-à-dire un temps de doublement inférieur à 10 mois avec un blocage réel avec une testostérone inférieure à 50, d'allonger la survie sans métastase de façon très significative, de deux ans, ce qui est cliniquement très pertinent, et d'augmenter le délai à la progression du PSA. Pour moi, ces résultats sont importants sur le plan clinique, sans qu'il y ait de détérioration de la qualité de vie. À ce stade d'analyse intermédiaire, il n'y a pas de gain significatif en survie globale. Le suivi médian est de 20,3 mois. Il n'est pas étonnant de ne pas avoir de différence observée. Le délai est trop court pour observer quoi que ce soit. Les patients ont d'autres traitements par la suite, ce qui est un biais. Il y a une méta-analyse en réseau qui a été faite pour comparer l'apalutamide et l'enzalutamide. Cela a été rapporté pour XTANDI. Cela ne permet pas de conclure entre les deux produits.

La toxicité est modérée, car si on regarde les grades 3 et 4, elle est inférieure à 5 %, et manageable. Il y a des problèmes de décès, mais pour moi, c'est lié à la population qui est une population à haut risque sur le plan vasculaire et âgée, avec un délai de survenue au-delà d'un an. Je pense que retarder l'apparition de métastase de plus de 24 mois, l'augmentation du PSA et l'introduction d'une nouvelle ligne thérapeutique, qui n'est pas dénuée de toxicité, en particulier si c'est de la chimiothérapie et du TAXOTERE, est un élément extrêmement important pour les patients et permet de retarder l'introduction de traitement de deuxième ligne qui n'est pas dénuée de toxicité.

Donc je pense que c'est un médicament qui apporte un plus indéniable. J'étais favorable à un SMR important. Ce n'est guère discutable. J'étais aussi favorable à un ASMR III, puisque la quantité d'effet est considérable. Nous n'avons pas l'habitude de voir des quantités d'effet aussi importantes (deux ans) avec une toxicité mais qui est gérable, et il faut tenir compte du fait qu'elle survient chez une population très âgée et l'incidence relativement est faible. Je reste à un SMR important et un ASMR III. Une étude de qualité de vie a été menée de façon correcte.

Elle ne montre pas qu'il y ait de détérioration de la qualité de vie. Ces résultats pertinents ne se font pas au détriment de la qualité de vie.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci pour ton exposé clair, soulignant l'intérêt de ce médicament avec les effets bénéfiques majeurs que tu soulignes et les faiblesses que tu argumentes en termes de survie globale et surtout d'effets indésirables. Tu tempères le nombre de décès qui est plus important dans le groupe traité par les arguments que tu as donnés tout à l'heure en termes de durée de traitement, d'âge... C'est sans doute discutable, mais ce sont des arguments que tu soulignes.

**[REDACTED], pour la HAS.-** J'apporte trois éléments en complément du dossier que vous avez reçu, puisque nous avons eu des données supplémentaires du laboratoire.

Tout d'abord, il a été mentionné dans le document préparatoire qu'il y a eu un amendement au cours de l'étude en 2015 pour un changement de formulation de la galénique du médicament. Ils sont passés d'une formulation capsule à une formulation comprimé. Nous avons demandé des compléments d'information par rapport à cette modification et une éventuelle bioéquivalence démontrée entre les deux formulations, puisque c'était à l'issue de 700 patients inclus dans l'étude à cette date. Effectivement, il y a une étude de bioéquivalence réalisée chez 15 sujets sains à jeun montrant une équivalence concernant l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif moyennées : une aire sous la coupe de 107,2 % et un intervalle de confiance à 90 % de 94 à 121, donc qui est compris entre des normes de référence pour montrer la bioéquivalence de 80 % à 125 %.

En revanche, pour la C-max, elle était de 100 % avec un intervalle de confiance à 90 % de 79,15 à 102,6 %, donc une borne inférieure légèrement en dessous de la valeur acceptée dans le cadre de la bioéquivalence. Néanmoins, dans le cadre d'un développement clinique avec modification de galénique, il est essentiel d'avoir également des compléments d'information en termes d'efficacité et de safety. Ils ont réalisé des analyses supplémentaires avec des sous-groupes de patients suivant la forme galénique administrée à ces patients sur le critère de jugement principal ainsi que sur le taux de répondeur au PSA. En termes d'efficacité, il n'y avait pas de différence rapportée suivant que les patients étaient traités uniquement par capsule, par comprimé ou bien eu les deux formes. En termes d'effets indésirables, la forme comprimé d'ERLEADA rapportait moins d'événements indésirables digestifs (nausée et diarrhée), ce qui était principalement suggéré comme étant lié aux excipients utilisés.

Également, nous vous avons transmis les deux documents, une analyse intermédiaire supplémentaire de l'OS réalisée au cut-off du 1<sup>er</sup> février 2019, suite à la demande de certaines agences, [REDACTED]

Enfin, ils ont apporté les données de l'ATU de cohorte issues de la période de septembre 2018 à février 2019, soit sept mois environ. Un petit focus. À la demande de l'ANSM, il y avait un critère d'éligibilité supplémentaire pour les patients inclus dans l'ATU de cohorte : seuls les patients ayant un intervalle QT inférieur à 480 ms puissent être inclus. Il y a eu 52 patients éligibles, parmi lesquels 51 patients traités.

L'âge médian des patients était de 74 ans (similaire à l'âge médian rapporté dans l'étude pivot). La durée médiane depuis le diagnostic du cancer de la prostate des patients traités était de 10,8 ans, une durée médiane entre le diagnostic et la première castration de 3,6 ans, et une durée médiane entre la première castration et la date de demande d'accès au traitement de 4,9 ans.

Sur les antécédents médicaux, 29 % des patients avaient une hypertension rapportée par leur médecin, aucun antécédent de torsade de pointe, troubles neurologiques, convulsions ou maladie prédisposant n'avait été signalé. En termes d'efficacité, aucune progression du cancer de la prostate durant cet intervalle de temps n'a été rapportée. En termes de tolérance, il a été observé 13 patients ayant présenté un ou plusieurs effets ou événements indésirables. Ceci correspondait à 13 cas, dont 12 cas graves et un cas non grave. Parmi 11 effets indésirables graves, on a observé deux cas de fibrillation auriculaire, un cas d'arythmie paroxystique, arythmie ventriculaire, asthénie, intervalle QT prolongé à l'ECG, perte de conscience, hallucination et dyspnée d'effort. Parmi les cinq effets indésirables non graves de type vertige, asthénie, paresthésie et syndrome des jambes sans repos.

Pendant la période, aucun cas fatal n'a été déclaré avec le traitement. Enfin, il y a eu quatre cas d'arrêts de traitement par arrêt d'apalutamide remontés, trois survenus après deux mois l'initiation et un survenu cinq jours après initiation du traitement. Ils étaient dus à l'apparition d'événement indésirable : pour un cas, un intervalle QT prolongé à l'ECG, arthralgie, asthénie, un cas d'asthénie de grade 2, hallucination, un cas de vertige et perte de conscience et un cas de syndrome des jambes sans repos et fourmillement.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Quand tu parles du suivi du switch, cela trouble l'analyse des résultats au long cours, y compris à l'analyse de la survie globale. Nous sommes gênés.

**[REDACTED] pour la HAS.**- C'est suite aux résultats observés sur le critère de jugement principal. Il y a une levée de l'aveugle. Un amendement a autorisé le passage d'un groupe à l'autre.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tant mieux pour les patients...

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je voudrais revenir sur les décès. J'ai entendu les arguments donnés pour l'explication de la différence du nombre de décès dans chaque groupe, mais j'ai été aussi frappé par le fait que la dernière fois, nous avons aussi discuté du problème des décès, par problème cardiovasculaires essentiellement et que nous avons suspendu nos avis sur le sujet, en attendant des compléments d'information. N'y a-t-il pas de façon sous-jacente un risque cardiovasculaire un peu plus important, étant bien entendu que, par ailleurs, j'ai bien noté les bénéfices que tu as précisés ?



**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Concernant les décès, dans les précisions apportées par le laboratoire, d'abord, ils surviennent au-delà d'un an la plupart du temps, entre 280 et 700 jours, autant que je m'en souviene. Nous n'avons pas la même durée d'exposition. Pour avoir une comparaison correcte, il faudrait avoir la même durée au-delà de l'arrêt du placebo. Il y a cet élément-là. Ensuite, ce sont des patients âgés. Il y a pas mal d'antécédents cardiovasculaires. Dans l'évaluation par l'investigateur, un seul décès est relié au médicament. C'est donné dans le rapport. Pour le reste, il y a plus de décès. Nous sommes dans une population plus particulière. Je pense que l'efficacité contrebalance très largement ce problème. 24 mois, il est rare de trouver cela. C'est voisin de ce que nous avons trouvé pour XTANDI où je crois que nous sommes à 22 mois. Nous sommes à peu près dans les mêmes valeurs.

Il y a une différence dans le recrutement, dans les critères. Dans l'étude SPARTAN, ils excluent les patients avec des antécédents neurologiques, ce qui n'est pas fait dans l'étude précédente (PROSPER). C'est peut-être pourquoi nous n'avons pas ces effets secondaires neurologiques observés dans l'étude XTANDI. Il faut mettre dans notre avis une réserve chez les patients à haut risque vasculaire. Dans la cohorte, c'était restreint en fonction de l'espace QT. Il y a des précautions à prendre pour des gens ayant des antécédents vasculaires importants.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Sur la survie globale, je suis d'accord que le cross-over modifie les données de survie globale et qu'au bout d'un moment, on ne peut plus voir grand-chose. Mais dans le cancer du poumon avec KEYTRUDA, même s'il y avait eu des cross-overs, la survie globale sortait. Quand il y a une différence très nette, on sait la voir.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- La survie globale dans le cancer de la prostate, c'est différent. Les patients ne décèdent bien souvent pas du cancer de la prostate, ils décèdent de pathologie associée dans la majorité des cas. Leur survie est extrêmement longue. Comme c'est une pathologie qui arrive à un âge avancé et que le délai à l'introduction du traitement est autour de 10 ans... C'est peut-être différent pour les sujets jeunes qui ont des cancers de la prostate, mais sur les plus fréquents, qui surviennent autour de 70 ans, ils ont des survies extrêmement prolongées. Certains décèdent de la maladie, mais l'immense majorité décède d'autres causes : vasculaires, chutes, etc. Ce n'est pas le même critère dans d'autres pathologies où nous sommes plus exigeants, cancer du poumon ou cancers digestifs.

Après, ils ont des traitements qui apparaissent au fur et à mesure. Les nouveaux anti-androgènes peuvent être donnés, et il y a la chimiothérapie, même si elle est difficile à donner parce que ce sont des sujets âgés, mais nous avons des protocoles, non pas docétaxel toutes les trois semaines, mais hebdomadaire et cela passe mieux. C'est un gain observé au fur et à mesure.

Je crois que même si pour l'instant, il n'y a pas de données significatives, nous avons quand même dans les courbes (elles ne se superposent pas) un gain apparent (mais il n'est pas significatif, je le reconnais) plutôt en faveur du groupe expérimental.

Je reste sur cet avis. Je pense que c'est un progrès important au quotidien. Il faut voir les patients. Ils sont dans une crainte permanente. Quand leur PSA bouge de deux ou trois unités,

c'est la panique. Avoir deux ans tranquilles, c'est un élément important. C'est ce dont il faut tenir compte dans cette pathologie.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- Je partage ton avis sur le critère de jugement principal. Je ne suis pas très preneur des survies sans progression, mais par contre, une survie sans métastase, cela me semble être un critère de jugement important. Je ne partage pas ton analyse de l'excès de décès. C'est une randomisation. Les facteurs de risque cardiovasculaire sont répartis également entre le bras placebo et le bras traité sauf s'il y a un énorme déséquilibre entre les deux bras, auquel cas il est toujours possible d'ajuster.

Sur les cross-overs, si l'analyse est faite en ITT, le problème du cross-over, c'est que c'est en défaveur du produit habituellement. On dit habituellement que l'on ne peut pas interpréter la survie globale, parce qu'il y a eu un cross-over. On peut l'interpréter, mais c'est en défaveur du produit. Même si le patient reçoit le traitement actif, il est analysé comme s'il avait reçu le placebo pendant toute l'analyse. C'est l'intention de traiter.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est ce que je voulais dire.

**M. le D<sup>r</sup> ROSENHEIM.**- On nous dit que la survie globale n'est pas significative, mais qu'on ne peut pas interpréter parce qu'il y a cross-over. Si, on peut interpréter malgré le cross-over.

Je retiens l'argument de la différence de durée de traitement entre les deux bras. Cela signifierait qu'il y a un effet de dose ou un effet temps dans la toxicité cardiovasculaire du produit. N'est-ce pas raisonnable de l'arrêter au bout d'un an ? Est-ce une perte de chance ? La balance bénéfice/risque resterait-elle positive malgré le nombre plus élevé de décès après un an ?

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- On ne peut pas répondre à la question puisque cela n'a pas été étudié. Le nombre de décès, c'est sur la période de traitement plus un mois. Dans les deux groupes, cette période n'est pas la même. Elle est franchement différente : 18 mois d'un côté, 10 mois de l'autre. Il y a huit mois de différence tournant autour d'un an avec des malades à haut risque vasculaire.

J'étais très réservé sur la tolérance de XTANDI, d'abord parce que le nombre de décès était plus important (28 décès dans l'autre). Sur la toxicité liée aux produits, un seul est relevé, mais 10 surviennent au bout d'un an. Arrêter à un an, est-ce que cela ferait perdre le bénéfice ? Est-ce qu'au bout d'un an, on garderait ce retard à la survenue de métastase de deux ans ? Nous n'avons pas la réponse, mais cela vient. Il n'y a pas d'étude un an versus deux ans ou d'un an versus deux ans. Ce que nous avons un taux de PSA, qui est complètement bloqué. Nous n'avons pas ces résultats. Nous ne pouvons pas répondre à cette question. L'essai a été conduit pour être poursuivi jusqu'à progression tumorale et pas autrement. Est-ce qu'en arrêtant plus tôt, nous aurions les mêmes gains ? Je ne sais pas.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Il se trouve que SPARTAN fait partie de la liste des études randomisées. Ce papier vient d'être publié dans le *JAMA Oncology* sur l'analyse des groupes contrôle suboptimaux dans les essais contrôlés.

Le bicalutamide est le standard des soins pour une partie des sites dans l'essai mais sans doute pas en France. Nous trouvons dans le protocole : a été arrêté pour introduire l'apalutamide. SPARTAN est critiqué pour avoir un groupe témoin avec placebo suboptimal.

Il y a eu SMR insuffisant du CASODEX, qui a été réservé aux cancers prostatiques métastatiques. Or, sur le site de l'AFU, il est bien en première intention pour les cancers de la prostate avancés et il fait partie du standard de soin aux États-Unis. Il y aurait bien un comparateur.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Nous avons vu le CASODEX dans une indication identique, et nous avons mis un SMR insuffisant.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Il est arrêté avant l'entrée dans le bras actif.

**[REDACTED], pour la HAS.-** C'est logique. C'est un anti-androgène, c'est la même classe. Nous voyons qu'il n'a pas les mêmes résultats que l'enzalutamide ou l'apalutamide. On parle de même classe, mais les effets sont complètement différents.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Je ne parle pas de la quantité d'effet. Je parle du comparateur. Sur le site de l'AFU, il est en première attention sur les cancers de la prostate avancés non métastatisés. Ils se sont alignés sur les guidelines américaines.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Comme il a un SMR, nous ne le considérons pas comme comparateur.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** C'est un essai multicentrique, nous ne regardons que la partie valorisation en France tenant compte de l'absence d'indication du CASODEX, donc il peut avoir III. Si on introduit le CASODEX, c'est plutôt IV pour moi.

**[REDACTED], pour la HAS.-** On n'admet pas le CASODEX à ce stade de maladie, dans les localisés.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Il est dans l'étude.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Il faut raisonner. Ce n'est pas la même efficacité. Le CASODEX, nous avons mis insuffisant. Il est difficile de le réintroduire. Là, nous avons du CASODEX dans les deux bras, mais le gain est global. C'est dans tous les sous-groupes, qu'il y ait le produit ou pas le produit. Je ne vois pas pourquoi le pénaliser et le mettre en IV sur un produit qui fait gagner deux ans. Le CASODEX ne fait pas cela, autant qu'il m'en souviene.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Je vois une discordance (et je n'arrive pas à la résoudre) entre ce que tu dis dans le rapport sur les critères de jugement hiérarchisés, qui ne sont pas les mêmes de ceux qui sont dans le document préparatoire. Je voulais savoir qui avait raison ! J'avais été choqué dans ton rapport que la tolérance soit en critère hiérarchique, tolérance au sens toxicité du produit.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- La tolérance est un élément indépendant. Je suis d'accord.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Cela ne doit pas apparaître.

Dans le rapport du *New England* et la présentation qui est reprise dans le document préparatoire, il n'y a pas de test statistique sur les effets indésirables graves entre les deux groupes alors que manifestement, il y en a plus. Si on appliquait un test, il y aurait une différence significative, qui ne se traduit pas sur la qualité de vie. Peux-tu commenter ce taux significativement plus élevé d'événements indésirables graves de grade 3 et 4 ?

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- La différence entre les deux est 45,1 % dans le bras apalutamide et 34,2 dans le bras placebo. Qu'il ait plus d'effets secondaires dans le bras expérimental par rapport au bras placebo, ce n'est pas étonnant. Les grades 3 observés, ils ont une incidence relativement faible, puisque nous sommes en dessous de 5 %. Sur les décès associés, j'ai donné une explication. Elle vaut ce qu'elle vaut, mais je la retiens : elle est liée à la population en elle-même. Je ne pense pas que les effets secondaires. Nous comparons par rapport à un placebo. Il y a plus de toxicité qu'avec un produit placebo. Mais ils ne sont pas rédhibitoires, compte tenu de l'importance de l'effet. Deux ans, c'est considérable.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Pour confirmer, par rapport aux critères de jugement établi, dans les critères de jugement secondaire, il n'y avait que cinq critères d'efficacité qui sont les cinq précisés : délai jusqu'à métastase à distance, PFS, délai jusqu'à progression symptomatique, OS et délai jusqu'à instauration d'une chimiothérapie cytotoxique. La tolérance était un critère exploratoire, comme la qualité de vie, le délai de progression du PSA et le taux de répondeur du PSA. Ce n'était pas un critère de jugement secondaire hiérarchisé.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Sur les cinq critères de jugement hiérarchisés, on doit s'arrêter au quatrième, et on ne peut pas analyser de façon robuste le cinquième puisque le quatrième est non significatif.

**[REDACTED], pour la HAS.**- On s'arrête à l'OS.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Les durées de traitement différentielles, c'est parce que les métastases sont apparues plus tôt dans le placebo ? D'accord.

Sur la qualité de vie, quand tu dis qu'il n'y a pas de détérioration de la qualité de vie, c'est alors que dans le bras placebo, cela se détériorait ?

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Il n'y avait pas de différence.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- La remarque que je me fais, bien que n'étant pas spécialiste, c'est que ce médicament a l'air d'avoir le même type d'efficacité que celui vu la semaine dernière. La toxicité vasculaire est un peu moindre. Est-ce dû au hasard ou est-ce qu'intrinsèquement, ce produit a une toxicité moindre ?

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Nous sommes en train de revoir cela suite à la discussion de la semaine dernière, de reprendre avec le laboratoire. Il a été demandé des détails extrêmement précis sur les décès. Autant qu'il m'en souvienne, la population est plus âgée dans XTANDI, autour de 80 ans. C'est assez significatif dans ce critère d'âge. Pour les investigateurs, il n'y avait que deux décès liés au produit dans XTANDI. Nous revoyons cette partie.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Il est clair que le prix à payer pour les deux classes de médicaments... Le gain est donc le retard de l'apparition des métastases, il y a quand même un prix à payer en termes de décès cardiovasculaire.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je pense que nous avons tout dit.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.-** Sur la survie sans progression, il y a la survie sans progression globale qui est améliorée. Les gens sont moins anxieux, parce qu'ils voient leur PSA baisser et qu'ils voient moins d'images. Mais ce n'est pas très intéressant pour le patient. Je pense que ce qui est intéressant pour le patient, c'est le délai jusqu'à progression symptomatique. Là, il a mal. Il est inférieur au seuil. Il n'est pas significatif. C'est ce qui compte. C'est ce qui est important : ce n'est ni l'imagerie ni la PSA, mais les symptômes liés aux métastases.

**[REDACTED], pour la HAS.-** C'était significatif.

**M. le D<sup>r</sup> BIRGE.-** C'est significatif. Cela change tout.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous allons passer au vote. Les choses sont claires et ont été dites.

Un SMR important est demandé par le laboratoire. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 18 voix

Abstention : 1

Pour l'ASMR, l'ASMR III est demandée par le laboratoire. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR III : 16 voix

ASMR IV : 3 voix

**M. LE PRÉSIDENT.-** Pour l'ISP, il y a une demande du laboratoire. Mathilde va nous rappeler le fameux tableau qui définit nos critères d'ISP. Il ne me semble pas qu'il y ait un ISP.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** La question, c'est : est-ce que vous vous placez sur un besoin non couvert ou partiellement couvert. La date de réalisation de l'étude pivot, l'hormonothérapie

était le comparateur cliniquement pertinent. Aujourd'hui, c'est XTANDI. On peut considérer que le besoin est partiellement couvert parce qu'il y a des alternatives. Vous pouvez évidemment contredire ce raisonnement. Il y a une prévalence qui est faible. L'incidence est élevée.

Il y a deux cas : un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie, ou une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Qui veut s'exprimer sur l'ISP ?

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Sur l'impact en morbi-mortalité, on a le retard dans la survie et les métastases. L'absence de dégradation du parcours de santé, je ne pense pas que ce soit le cas. Dans le cas n° 2, amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie, je ne vois pas où le mettre. Je ne vois pas si les critères sont réunis.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- La prévalence est supérieure à 1 pour 2000.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- C'est élevé. C'est le premier cancer chez l'homme. C'est au-dessus du poumon.

**M. LE PRÉSIDENT.**- On peut fournir un ISP d'après le tableau.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Sur la mortalité, nous n'avons pas de démonstration.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Sur la morbidité... Mais ils veulent les deux : morbidité et mortalité.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Il n'y a pas de dégradation du parcours de soin.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Il n'y a pas de démonstration de mortalité.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Dans un autre médicament discuté, XOFIGO, il y a un questionnaire sur la qualité de vie des gens qui ont des métastases de cancer de la prostate. La description est vraiment extrêmement effrayante. Certains Présidents de la République...

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Ce n'est pas la même indication.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Exactement. Quand on voit la qualité de vie, cela penche peut-être en faveur de l'ISP. J'ai été impressionné par la rédaction de cette association de patients. Là, cela pourrait faire basculer la balance vers une qualité de vie. Deux ans sans douleur effrayante, c'est quand même...

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Le positionnement n'est pas le même, puisque pour XOFIGO, on est au stade métastatique terminal, recours. Nous sommes vraiment au stade très en amont.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- La vaccination, c'est la prévention des maladies.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Oui, mais il faut raisonner à situation identique.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Une question et une remarque. Si « morbi-mortalité », cela signifie amélioration à la fois de la morbidité et de la mortalité de façon stricte, autant mettre impact supplémentaire sur la mortalité, et ne pas parler de morbi-mortalité.

**M. LE PRÉSIDENT.**- J'interprète personnellement morbi-mortalité qui comprendrait la mortalité, c'est plutôt le cas n° 2 : amélioration dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ.**- Dans le DP, il est estimé une population cible à maximum de 1620 patients. Nous serions plutôt dans le cadre d'une prévalence faible.

**[REDACTED], pour la HAS.**- C'est la population incidente de 1620. Dans l'ISP, on se rapporte à la prévalence. Je n'ai pas les données, mais c'est plus élevé.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Il n'y a pas de différentiel de qualité de vie dans cet essai. Je ne vois pas comment on peut parler d'amélioration de la morbidité.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous passons au vote. Qui est favorable à un ISP ?

*(Il est procédé au vote.)*

Pour un ISP : 1 voix

Contre un ISP : 18 voix.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- J'ai une question pour l'adoption de ce projet d'avis. Nous pouvons l'adopter le 5 juin ou le 12 juin en même temps que XTANDI. Nous serons en mesure de présenter les résultats que vous avez demandés pour XTANDI uniquement le 12 juin. Je soumetts à votre appréciation. Préférez-vous adopter le même jour que XTANDI ?

D'accord, nous partons sur une adoption le 12 juin en même temps que XTANDI.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est sage. Merci.

