



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 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. CABOMETRYX – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne n’a à quitter la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd’hui la demande d’inscription de la spécialité CABOMETRYX, cabozantinib, inhibiteur de protéine tyrosine kinase, dans l’indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d’un carcinome hépatocellulaire traités antérieurement par sorafénib.

Pour cette extension d’indication, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge, dans un périmètre restreint par rapport à l’AMM aux patients en bon état général avec une fonction hépatique préservée.

Pour ce dossier, les données reposent sur une étude de phase III, en association au traitement de support versus traitement de support seul. Le Docteur Hugues Blondon présentera les résultats. Nous avons aussi une contribution d’association de patients, Collectif Hépatite Virale.

M. LE PRÉSIDENT.- Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Je vais présenter quelques éléments contextuels, notamment sur le cancer du foie, qui est un cancer fréquent, qui est la troisième cause dans le monde. C’est un cancer grave grevé d’une lourde mortalité. Il a la particularité, par rapport aux pathologies cancéreuses habituelles, de survenir quasi constamment sur une hépatopathie chronique sous-jacente et la plupart du temps une cirrhose.

C’est important, puisque l’incidence et les modalités du cancer diffèrent fortement selon les zones géographiques, notamment du fait des diverses causes d’hépatopathies chroniques avec une large dominance des causes virales, notamment de l’hépatite B, dans les pays d’Afrique subsaharienne et d’Asie du Sud-Est et dans les pays occidentaux plutôt une forte prévalence des causes virales C, alcooliques et maintenant de la stéatopathie dysmétabolique.

La prise en charge de cette maladie est influencée par le stade de la maladie, l’état général du patient comme pour tous les cancers, mais également, point important, par la gravité, le retentissement de l’hépatopathie chronique sous-jacente.

Globalement, la prise en charge thérapeutique peut se scinder en deux types, déterminée par les trois facteurs que j’ai expliqués selon un algorithme consensuel que j’ai rappelé dans le petit document que j’ai envoyé. Il y a un traitement curatif qui comprend essentiellement la transplantation hépatique, d’accès restreint, quoique le carcinome hépatocellulaire soit maintenant en France la première cause de transplantation, et les traitements chirurgicaux visant à la résection de la lésion et les autres traitements destructeurs de la tumeur, comme la radiofréquence.

Quand ces traitements à visée curative ne sont pas possibles, on peut mettre en route des traitements palliatifs : la chimioembolisation voire la radioembolisation ou des traitements médicamenteux quand ce premier type de traitement n'est pas possible.

Le carcinome hépatocellulaire n'est pas sensible aux chimiothérapies conventionnelles. Finalement, jusqu'à peu, il y avait peu de traitements médicamenteux ayant démontré une efficacité dans la prise en charge de cette maladie.

Le premier qui a réellement démontré une efficacité, c'est le sorafénib, NEXAVAR, inhibiteur des tyrosines kinase multicible, ciblant essentiellement le VEGF, qui 'n 2008, il a démontré un bénéfice en survie globale, avec une amélioration de la survie médiane, modeste mais significative de 2,8 mois de différence par rapport au placebo. Depuis lors (2008), c'est le médicament de référence dans la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires à visée palliative non accessibles aux techniques d'embolisation.

De nombreux médicaments ont tenté de concurrencer cet inhibiteur de tyrosine kinase en première ligne, sans succès, jusqu'au lenvatinib, que nous verrons prochainement, qui a reçu une AMM dernièrement.

En revanche, certains médicaments essaient de se positionner en deuxième ligne après l'échec du sorafénib. Certains de ces médicaments ont eu une AMM. En France, il y a deux médicaments : le régorafénib dont le nom est STIVORGA, vu récemment à la Commission de la Transparence et, maintenant, le cabozantinib, CABOMETYX, également en deuxième ligne.

La demande de remboursement se fonde sur l'étude d'enregistrement, CELESTIAL, publiée en 2018 dans le *New England*. C'est une étude phase III, comparative multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo avec comme critère de jugement principal, la survie globale, donc un critère très robuste. Le calcul des effectifs a été fait sur des hypothèses tout à fait pertinentes qui se sont révélées exactes a posteriori. La population est répartie dans les différentes régions du monde. Comme je l'ai dit, cela a une importance pour juger de la transposabilité des résultats vu les différences épidémiologiques selon les parties différentes du monde. En l'occurrence dans cette étude, 75 % des patients sont issus des pays occidentaux, 50 % issus de pays américains ou de l'Europe de l'Ouest. La population est grossièrement transposable à celle observée en France sinon qu'il y a une petite surreprésentation de l'hépatite B par rapport à ce que nous connaissons.

Ce qui est important aussi, c'est que les patients inclus dans l'étude sont en bon état général, c'est-à-dire tous OMS 1 ou 0 exclusivement et sans aucune défaillance hépatique avec une fonction hépatique totalement préservée, appelée CHILD A.

L'étude s'est avérée positive au moment de la deuxième analyse intermédiaire prévue au protocole avec une amélioration tout à fait significative de la survie globale d'environ un peu plus de deux mois (2,2 mois si mes souvenirs sont bons d'amélioration en médiane) avec des critères secondaires, survie sans progression et taux de réponse, également significatifs, qui allaient dans le même sens d'un effet global.

Cet effet positif sur la survie globale est toutefois contrebalancé des effets indésirables très importants, attendus avec cette classe médicamenteuse mais particulièrement marqués avec des effets indésirables de classe III ou IV observés chez 68 % des patients contre 36 % sous placebo. J'ai mis dans le rapport la ribambelle d'effets secondaires observés qui est assez importante. 62 % des patients ont nécessité une adaptation thérapeutique et 37 % ont dû interrompre le traitement du fait des effets indésirables. Par ailleurs, il y a eu six décès toxiques dans le groupe traité contre un seul dans le groupe placebo. J'ai oublié de dire qu'il y avait environ 470 patients dans le groupe traité par médicament et 237 dans le groupe placebo (randomisation 2:1).

Nous avons des données de qualité de vie purement exploratoires, dont je ne parle pas.

Pour résumer, c'est une étude solide, bien menée, avec grossièrement une bonne transposabilité dans notre pratique en France. Un bénéfice modeste mais en termes de survie globale, qui est l'objectif principal. Modeste, mais du même ordre que celui observé en première ligne avec le NEXAVAR et du même ordre que celui observé en deuxième ligne avec le médicament dont le développement était concomitant, le régorafénib. Le bénéfice se fait au détriment d'une toxicité importante, sans impact démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins, sur une population sélectionnée, les patients en très bon état général avec une fonction hépatique strictement conservée.

En pratique, compte tenu de ces données, cela me paraît logique d'aligner ce médicament sur l'autre médicament qui a obtenu un remboursement en deuxième ligne après échec du NEXAVAR qui a des données et des résultats très similaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour cette présentation du domaine pathologique et des effets de ce médicament.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que la qualité de vie est comparable dans les deux groupes ou la survie est ponctuée par une telle dégradation que nous pouvons nous poser la question de la valeur de cette survie ?

M. le D^r BLONDON. Comme je l'ai dit, les données en survie sont exploratoires. Nous ne devons pas en tenir compte. Sur les effets indésirables, il y a un tiers des patients qui au cours de l'étude ont arrêté le traitement. Nous pouvons penser que la qualité de vie était relativement préservée pour ceux qui ont continué le traitement, mais c'est complètement putatif.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que l'autre médicament approuvé a le même type de mauvaise tolérance ?

M. le D^r BLONDON.- Il n'y a pas eu de comparaison head to head, donc c'est difficile de répondre. Mais l'autre médicament est un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cible avec une tolérance mauvaise et similaire. De même, le NEXAVAR, sorafénib, a également une tolérance

extrêmement médiocre et un bénéfice grossièrement similaire, de l'ordre de deux mois ou un peu plus, en survie globale, en médiane.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que ces médicaments se sont mis en deuxième ligne après avoir montré leur inefficacité par rapport au NEXAVAR en première ligne ou c'est un développement d'entrée en deuxième ligne ?

M. le D^r BLONDON.- Sauf erreur, je pense que c'est un développement d'entrée en deuxième ligne. Je pense que c'est lié au nombre de molécules testées en première ligne contre sorafenib, qui ont probablement refroidi certains.

M. LE PRÉSIDENT.- Une précision par Mathilde : je n'ai pas cédé la parole aux associations de patients.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur la qualité de vie, le questionnaire utilisé, c'est l'EQ-5D. C'est un score générique de qualité de vie, ce n'est pas un score clinique, ça explore des dimensions cliniques. Ce n'est pas très adapté. Antoine en parlera mieux que moi. C'est exploratoire. Le type de questionnaire n'était pas un questionnaire complètement clinique alors que pour le régorafenib, c'était aussi exploratoire, mais le questionnaire était plus adapté à la pratique clinique.

M. le D^r VANIER.- En fait, l'EQ-5D, c'est probablement un des plus mauvais choix possibles. Ce n'est pas un questionnaire de qualité de vie mais un questionnaire générique d'état de santé. C'est juste cinq questions et trois modalités : est-ce que physiquement, ça va ? Est-ce que mentalement, ça va ? Est-ce que vous êtes anxieux ? Est-ce que vous êtes déprimé ? Est-ce que vous avez mal ou pas ? Avec trois modalités de réponse pour chacun.

La raison qui fait que plein de gens continuent à l'utiliser, malgré le fait que cela ne mesure pas grand-chose d'intéressant, c'est que c'est un rare questionnaire pour lequel nous avons des normes populationnelles pour les transformer en valeur d'utilité pour faire des QALY pour faire des évaluations médico-économiques, même si la plupart des économistes trouvent que les QALY générés à partir de cela sont un peu absurdes. Énormément de gens l'utilisent dans l'idée de faire une analyse médico-économique.

M. LE PRÉSIDENT.- Catherine, l'évaluation par les associations de patients.

M^{me} SIMONIN.- C'est le Collectif Hépatite Virale qui balaie toutes les stratégies thérapeutiques : greffe, résection du foie comme étant le traitement de choix quand c'est possible ; la chimiothérapie, la chimio-embolisation transartérielle pour maintenir les patients en vie. Ils balayaient aussi les effets secondaires de ces traitements et n'ont pas forcément l'expérience du traitement qui est étudié donc reprennent l'essai CELESTIAL 3 qui vient d'être présenté, avec les limites de ces traitements. Je nomme ce qu'ils ont listé : dans le bénéfice en termes de survie globale, uniquement deux mois. Dans les effets secondaires, puisque cela provoque parfois des effets indésirables : syndrome main-pied, hypertension, augmentation des ASAT, fatigue, diarrhée.

À ce jour, seul le traitement chirurgical apparaît comme une solution curative. Les autres traitements disponibles n'ont qu'une visée palliative et permettent au mieux une augmentation de la survie des patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout d'abord, par rapport aux associations de patients, la radiofréquence et l'exérèse chirurgicale donnent dans certaines études des résultats vraiment comparables. Nous pouvons dire que seul le traitement ablatif peut apporter... Mais chirurgical, c'est un peu restrictif.

Une question à Hugues : par rapport au régorafénib, les critères d'inclusion de cette étude sont beaucoup plus larges. C'est un peu en défaveur du CABOMETYX par rapport à STIVARGA. Dans l'étude régorafénib, il fallait avoir trois mois de traitement par sorafénib et un échec. Là, c'est un mois et une intolérance. L'intolérance au sorafénib, on peut en parler longtemps.

M. le D^r BLONDON.- Je suis d'accord, mais les deux médicaments ont un développement concomitant, et c'est difficile de se positionner l'un versus l'autre. Ce n'est pas tout à fait les mêmes critères d'inclusion et probablement pas tout à fait les mêmes populations, quoiqu'elles sont proches.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis toujours ennuyé lorsqu'il y a ajustement du risque alpha, ce qui est le cas dans cette étude, puisque la significativité est de 0,024 et que l'intervalle de confiance est toujours à 95 %. On ne tient pas compte du risque alpha pour prendre un intervalle de confiance correspondant. Là, cela aurait dû être à 97,6 %. Dans cette situation, je ne suis pas sûr que la limite supérieure de l'intervalle de confiance n'aurait pas dépassé 1. C'était une simple remarque. Nous voyons toujours cela. On parle de risque alpha, mais on n'en tient pas compte pour l'intervalle de confiance.

Je me pose la question : Est-ce que deux mois de survie avec des effets indésirables graves, nombreux, conduisant certains des patients à arrêter le traitement, c'est vraiment un service médical important ? Je pense que c'est plutôt un service médical rendu faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que les effets indésirables sont plus nombreux avec les autres ITK ?

M. le D^r BLONDON.- C'est très difficile de répondre en absence de comparaison directe. Il y a clairement un effet classe des inhibiteurs de tyrosine kinase, retrouvé dans toutes les études. Nous pouvons nous interroger sur la quantité d'effet qui peut paraître à juste titre faible. Deux mois en survie globale au prix de nombreux effets secondaires, c'est tout à fait interrogeable, mais c'est le même ordre de bénéfice qui avait été observé dans l'étude SHARP en 2008, 2,8 mois qui avaient été considérés comme un effet majeur dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons discuté du régorafénib il y a quelques mots. L'ampleur de l'effet est du même ordre. Nous sommes à 2,2 et nous étions à 2,8. Nous sommes dans une situation

où il y a peu de traitements disponibles dans ces phases avancées. 2,8, ce n'est pas beaucoup, mais nous avons déjà gagné 2,8 avec la première ligne. On gagne à nouveau 2,8 avec la deuxième ligne. On est à 5,6.

Puis, il y a un problème de management de ces traitements. Nous adaptons les doses. Avec STIVARGA, c'est pareil, il y a adaptation de dose. Chez les patients relativement fragiles, je ne suis pas sûr qu'il faille démarrer d'emblée à pleine dose, mais peut-être à des doses modérées, ce que l'on fait avec STIVARGA. Cela permet une meilleure tolérance sans perdre en efficacité. Ce n'est pas les résultats spectaculaires, contrairement à ce que l'on a vu ce matin avec d'autres produits, mais c'est un petit plus.

L'autre question, qu'a soulignée Françoise, c'est que les critères d'inclusion ne sont pas les mêmes. Dans STIVARGA, ils devaient avoir évolué sous sorafénib mais avec une tolérance correcte. Ce ne sont pas tout à fait les mêmes populations. Là, il faut faire attention en termes d'effets secondaires.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans l'étude SHARP du sorafénib, qui a 10 ans, considéré comme un progrès thérapeutique peut-être pas majeur, mais important, il y avait des réductions de dose dans bon nombre de cas, sans différence d'efficacité en fonction du fait qu'il y avait eu une réduction de dose ou pas.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne l'ai pas vu dans le dossier : cela correspond à quel pourcentage de patients en situation de carcinome hépatocellulaire en deuxième ligne après échec de sorafénib qui restent en bon état général et avec une fonction hépatique préservée. C'est vraiment une minorité de patients ou la moitié ? Nous comprenons qu'il y a une grosse sélection, mais on voit que dans cette étude, un tiers des patients ont été exclus de la sélection. Cela peut modifier notre façon de comprendre l'intérêt de cette nouvelle thérapeutique.

M. le D^r BLONDON.- C'est certainement une minorité de patients. Je pense qu'il y a eu le calcul du nombre de patients (mais je ne l'ai pas en tête) concernés par l'indication.

[REDACTED] pour la HAS.- Nous ne sommes pas capables de descendre plus finement. Dans le DP, nous pouvons évaluer de façon assez robuste le nombre de patients nouvellement traités par sorafénib par an, mais pour aller dans les lignes plus avancées, c'est difficile. Cela pourrait être sur avis d'expert, mais nous n'avons pas de données pour les compléter, sauf si, M. Blondon, vous avez des données pour descendre plus finement.

M. le D^r BLONDON.- En revanche, je voudrais insister sur le fait que les données d'AMM concernent le carcinome hépatocellulaire en général et qu'il est, à mon sens, absolument impératif d'indiquer qu'il faut restreindre le remboursement à la population de l'étude, c'est-à-dire exclusivement les patients en excellent état général avec une fonction hépatique totalement préservée.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et qui ne peuvent pas bénéficier des traitements curatifs.

M. le D^r BLONDON.- Cela s'entend.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- ECOG 0 ou 1 et fonction hépatique préservée CHILD A.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour la question sur le développement clinique, il y a une étude en cours du CABOMETYX en association à l'atezolizumab en première ligne versus sorafénib. Le développement se poursuit dans des lignes plus précoces avec cabozantinib, mais on n'a pas de résultat.

M. LE PRÉSIDENT.- On a eu un exposé détaillé de l'expert qui estime qu'en termes d'efficacité et de tolérance, malgré la mauvaise tolérance, c'est comparable à STIVARGA, qui avait un SMR important et un ASMR IV, si je ne m'abuse. Cela peut être une base de discussion.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas d'étude face-face, mais les résultats sont survenus à peu près en même temps que STIVARGA. Les critères d'inclusion sont moins restrictifs, l'étude de qualité de vie est de moins bonne qualité. Je ne suis pas sûr qu'il faille aligner sur STIVARGA, pour être claire.

M. le D^r LENGLINÉ.- L'étude STIVARGA incluait aussi des ECOG 0-1 et fonction hépatique préservée ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Forcément.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelle est la différence ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons pris des malades un peu plus précoces dans l'histoire de la maladie que les malades STIVARGA. Pour mettre un malade dans cette étude, il n'était pas demandé un échec de sorafénib objectif après trois mois alors que STIVARGA le demandait. Donc les mois gagnés par STIVARGA ne sont pas exactement les mêmes que ceux gagnés par CABOMETYX. C'est plus une suggestion qu'une certitude.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela, c'est une supposition.

Sans autre intervention, le laboratoire demande un SMR important, qui est pour ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous votez pour un SMR restreint chez les patients en bon état général, avec fonction hépatique préservée, CHILD A.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 11 voix

SMR modéré : 9 voix

SMR faible : 2 voix

L'ASMR demandé par le laboratoire est un ASMR IV. Qui est pour IV comme STIVARGA ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 9 voix

ASMR V : 13 voix

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