



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. XTANDI – Extension d'indication

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je vous propose de passer à l'adoption de ERLEADA et XTANDI. Nous avons suspendu l'adoption de XTANDI à la fourniture de données par le laboratoire. Nous avons ces données.

Nous parlons d'XTANDI puis nous procéderons à l'adoption d'ERLEADA, puisque ces deux médicaments sont indiqués dans la même indication.

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

**[REDACTED], pour la HAS.**- Nous revoyons XTANDI, examiné il y a deux commissions, le 15 mai. Nous avons évalué la partie efficacité. C'est dans l'indication du cancer de la prostate, résistant à la castration, non métastatique à haut risque chez des hommes adultes.

C'était défini par l'augmentation chez les patients déjà castrés qui ont eu le traitement local pour le cancer de la prostate et qui dédoublent le taux de PSA dans un délai de moins de 10 ans. Ils sont donc à risque de développer de façon objective des métastases. Pendant ce délai, jusqu'à présent, il n'y avait aucun traitement qui a une AMM ou il n'était pas préconisé de traitement avant d'objectiver la métastase via les examens radiologiques ou cliniques.

Ils nous ont fourni une étude comparative versus le placebo, puisqu'il n'y avait pas de comparateur ayant une AMM. L'étude a démontré un gain en termes de survie sans métastase qui est de 22 mois en valeur absolue par rapport au groupe non traité ou traité par placebo. Nous avons une question sur le nombre de décès constatés dans cette étude. Il y avait une différence entre le groupe expérimental et le groupe placebo et surtout, le nombre de décès qui étaient observés dans les 30 jours après l'arrêt du traitement.

Vous avez souhaité avoir des éclaircissements, des précisions, de la part du laboratoire sur ces décès qui sont survenus après l'arrêt de traitement.

Nous vous avons fait suivre les données précises pour ces environs 30 patients, 28 précisément décédés 30 jours après l'arrêt du traitement. Vous l'avez dans le document de la firme avec le détail de ces décès. Il y avait un mélange de décès qu'ils soient d'origine cardiovasculaire ou autre, notamment ulcère hémorragique, AVC ou autre affection. Notre expert, Patrick Dufour, s'est penché sur la question. Il a fait une synthèse du détail de ces décès. Je lui laisse la parole pour revenir dessus.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Merci. J'ai revu cette partie puisque c'est celle qui avait suscité des discussions lorsque nous avons vu ce dossier.

Effectivement, si on regarde les décès dans les 30 jours après l'arrêt du traitement à l'étude, sachant que quand nous regardons le protocole, ce qu'ils disent à l'arrêt du traitement, c'est

vraiment là qu'apparaît l'événement. Cela n'empêche pas que les investigateurs pouvaient continuer le traitement au-delà s'ils le jugeaient utile. Donc c'est un peu compliqué. Il y a 28 décès dans le bras expérimental et 2 dans le bras placebo. 10 des patients décédés dans le bras expérimental étaient particulièrement âgés : ils avaient plus de 82 ans, jusqu'à 90 ou 95 ans.

Au départ, l'âge était identique dans les deux bras de randomisation, 73,8 versus 72,9. Nous pouvons noter qu'il y avait plus de patients âgés de plus de 75 ans dans le bras expérimental : 42 % versus 35 et un terrain vasculaire au sens large plus important dans le bras expérimental : 12 % d'hypertension versus 5 ; pour les pathologies vasculaires, 5 versus 3 ; et également plus de traitements antithrombotiques dans le bras expérimental que dans l'autre, 42 versus 35 %.

La durée d'exposition au traitement était également plus longue : 18,4 mois versus 11,1 mois. La durée de traitement supérieure à deux ans était beaucoup plus importante dans le bras expérimental, puisqu'il y a une efficacité en termes de DFS. 34 % des patients du bras expérimental avaient le traitement plus de deux ans, versus 12,9 % dans le bras placebo.

Les causes de décès (les 28) : 3 liés à la progression de la maladie, 2 considérés par les investigateurs comme liés au traitement, 6 infarctus du myocarde, 1 maladie coronaire, 1 insuffisance cardiaque et 15 décès de causes diverses non liés à un problème cardiaque, avec des cancers d'autres origines dans 9 cas, pathologie respiratoire dans 4 cas et défaillance globale dans 2 cas.

Au total, il y a plus de décès dans le bras expérimental dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement. Un tiers des patients avaient plus de 80 ans avec des comorbidités nombreuses et une durée d'exposition au traitement beaucoup plus longue.

Il n'y a que deux décès liés au traitement pour les investigateurs. Cependant, nous notons un nombre de décès non négligeables liés à des cardiopathies ischémiques ayant entraîné le décès alors que nous en voyons peu en cours de traitement. Même dans le bras expérimental, il y a très peu de décès ou de complication cardiaque en cours de traitement.

L'incidence des événements indésirables de type vasculaire est plus fréquente chez des patients ayant eu des antécédents de pathologie cardiovasculaire. Il y en avait plus dans le bras expérimental.

Le RCP alerte : une certaine prudence doit être de rigueur chez des patients qui ont des antécédents cardiovasculaires. Cela devrait être tracé dans notre avis.

Au total, si nous regardons de façon globale, puisque l'on parle de groupe de 944 patients, je pense que ces résultats ne sont pas de nature à remettre en cause le bénéfice net, puisqu'il est extrêmement important (deux ans observés en termes de DFS). J'en resterai à ce que nous avons évoqué : SMR important et ASMR III avec cette précaution chez les patients cardiovasculaires et les patients aux antécédents neurologiques.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci pour ton analyse détaillée. Nous étions surpris par le nombre de décès avec XTANDI. Tu as parfaitement analysé ce qui s'était passé. Nous avons des explications complémentaires du laboratoire. Tu considères que d'après les résultats de l'étude, la population (âge, traitement, comorbidités, etc.), il n'y a pas lieu de revenir sur le bénéfice du traitement. Tu considères que nous pouvons l'aligner sur ERLEADA qui avait eu SMR important et ASMR III qui avait été voté et que nous allons adopter.

Avez-vous des remarques ?

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** On a peut-être une explication dans les données fournies au fait qu'il y a cette surmortalité un peu troublante, notamment dans le fait que les trois quarts des décès surviennent dans la semaine qui suit l'arrêt du traitement et non pas les 30 jours. Peut-être que les patients sont décédés, quelques jours après, d'une pathologie qui a amené l'arrêt du traitement. Nous pouvons le supposer. Quand on fait la somme de tous événements cardiaques et vasculaires, c'est plus de la moitié de la pathologie. Il y a quand même un signal qu'il faut absolument mentionner.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui, sur les deux points. Tout à fait. Bonne remarque.

**M. Le P<sup>r</sup> SAINT JEAN.-** C'est très important ce que Patrick a démontré. Nous voyons que la nature des patients est essentielle pour expliquer cette différence. Nous aurions été sévères dessus, c'est encore plus un frein à ce que nous essayons d'avoir des essais cancérologiques et des sujets très âgés. Cela freine les industriels, puisque les résultats sont difficiles à analyser. C'est très bien, Patrick, d'avoir fait tout cela.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Si vous êtes d'accord, nous votons d'abord pour XTANDI avant de valider ERLEADA.

Pour XTANDI, qui est pour un SMR important ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : 18 voix

Abstention : 1

Nous votons pour l'ASMR comme ERLEADA.

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR III : 17 voix

ASMR IV : 1 voix

ASMR V : 1 voix

Ils revendiquent un ISP. Cela avait été également une revendication pour ERLEADA, mais nous ne l'avons pas voté. Qui est pour un ISP pour XTANDI ?

*(Il est procédé au vote.)*

Contre l'ISP : unanimité.

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