



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 octobre 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. NEXAVAR – Réévaluation du SMR et de l'ASMR et Renouvellement d'inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier M. Lengliné ne peut assister ni aux débats ni au vote.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- C'est [REDACTED] et [REDACTED]. [REDACTED] présente.

[REDACTED], **pour la HAS.**- La réévaluation de NEXAVAR (sorafénib) s'inscrit dans le cadre de son renouvellement d'inscription. Pour rappel, l'AMM de NEXAVAR est une indication dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

En 2006, NEXAVAR avait reçu un SMR important avec un ISP faible et une ASMR II dans la stratégie. La réévaluation de NEXAVAR se justifie également par l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le cancer du rein avancé, avec notamment l'arrivée de nouveaux traitements de première ligne, les immunothérapies anti-PD1 et les thérapies ciblées, supplantant les cytokines.

Nous avons préparé une slide récapitulative de la stratégie thérapeutique dans le cancer du rein avancé en s'appuyant sur les indications AMM et en tenant compte des avis de la Commission.

En première ligne de traitement, chez les patients de bon pronostic, on retrouve les inhibiteurs de tyrosine kinase avec le SUTENT qui avait reçu un SMR important et une ASMR II versus interféron en 2007 ainsi que VOTRIENT avec un SMR important et une ASMR V dans la stratégie au détour de sa réévaluation en 2015. À noter que FOTIVDA avait été évalué en 2018 en première ligne et avait eu un SMR insuffisant. L'autre option possible est l'association AVASTIN (bevacizumab) + interféron qui avait reçu un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Enfin, nous avons l'option des cytokines avec l'interleukine 2 et la spécialité PROLEUKIN, réévaluée en 2014 et pour laquelle la Commission avait voté un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie.

Je vous lis un passage de la conclusion de cet avis de 2014 où la Commission avait considéré que la place des cytokines serait limitée à un sous-groupe sélectionné de patients en situation de bon pronostic tels que définis par le groupe français d'immunothérapie, à savoir des patients en bon état général avec un indice de Karnofski supérieur à 80 % et ayant un seul site métastatique, habituellement pulmonaire, et en première ligne de traitement. C'est donc un maintien du remboursement dans un périmètre restreint.

Nous avons fait figurer les pronostics intermédiaires et les mauvais pronostics avec l'examen récent de l'association OPDIVO/YERVOY en première ligne qui avait reçu un SMR important et une ASMR III versus SUTENT. Les options pour les pronostics intermédiaires sont les inhibiteurs de tyrosine kinase, avec le SUTENT, le VOTRIENT et l'association AVASTIN/interféron. Dans les

mauvais pronostics, les options possibles sont TORISEL qui avait reçu un SMR important et ASMR II versus interféron.

Si on s'intéresse à la deuxième ligne de traitement, chez les patients de bon pronostic qu'avaient reçu initialement un inhibiteur de tyrosine ou l'association AVASTIN/interféron, nous retrouvons OPDIVO ou CABOMETYX qui ont reçu un SMR important et une ASMR III versus évérolimus (AFINITOR) il y a trois ans. Les options pour ces patients restent INLYTA évalué en 2013 avec un SMR important et une ASMR IV versus NEXAVAR, et l'autre option est AFINITOR.

Si nous nous plaçons chez les patients qui ont préalablement reçu des cytokines et donc la spécialité PROLEUKIN, nous retrouvons la molécule qui fait l'objet de la réévaluation d'aujourd'hui, NEXAVAR qui avait reçu en 2006 un SMR important et une ASMR II dans la stratégie. L'autre option est INLYTA, axitinib, qui avait reçu un SMR important et une ASMR IV versus NEXAVAR. SUTENT avait eu une AMM conditionnelle en 2006, qui a été levée en 2007 avec un nouveau libellé d'indication dans le traitement du cancer du rein.

Simplement, nous avons ajouté les deux molécules qui ont un SMR insuffisant en deuxième ligne après cytokines, qui sont VOTRIENT et FOTIVDA.

Voici pour vous replacer la stratégie thérapeutique.

Concernant l'efficacité, en 2006, l'évaluation de NEXAVAR s'était faite à partir d'une étude pivot, TARGET, étude de phase III randomisée en double aveugle, comparant NEXAVAR en deuxième ligne de traitement au placebo chez 903 patients. La survie médiane sans progression avait été de 5,6 mois dans le groupe NEXAVAR versus 2,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain de 2,8 mois.

À l'appui de la réévaluation, le laboratoire a fourni la réévaluation de l'étude TARGET, indiquant l'analyse finale de la survie globale. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en termes de survie globale.

La deuxième étude que l'on souhaitait vous rappeler était l'étude AXIS, qui était venue à l'appui de l'inscription d'INLYTA en 2013. Sorafénib était alors un comparateur. C'était une étude de phase III. La médiane de survie sans progression, critère de jugement principal, dans la population globale retrouvait un gain absolu de deux mois pour le groupe INLYTA versus NEXAVAR. Une étude en sous-groupe chez les patients préalablement traités par cytokine a mis en évidence une survie sans progression de 12,1 mois pour le groupe INLYTA versus 6,5 mois pour le groupe NEXAVAR, soit un gain absolu de 5,6 mois pour INLYTA. Cette étude avait permis à INLYTA d'avoir un SMR important et une ASMR IV versus NEXAVAR.

Sur la tolérance, les effets intolérables les plus fréquemment retrouvés avec NEXAVAR, qui est un inhibiteur de tyrosine kinase, sont les diarrhées, la fatigue, l'alopecie, l'infection et le syndrome main-pied. Les effets indésirables les plus graves sont l'infarctus du myocarde, la perforation gastro-intestinale, l'hépatite médicamenteuse, l'hémorragie et l'hypertension artérielle.

Les revendications du laboratoire dans le cadre de cette réévaluation et ce renouvellement d'inscription sont un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup, [REDACTED]. Nous n'avons pas de rapporteur interne. Patrick, tu veux faire un commentaire ?

M. le P^r DUFOUR.- Je n'ai pas fait de rapport, mais un commentaire. C'est une bonne illustration des progrès en cancérologie. Le produit avait été évalué pour la première fois en 2006, et 10 ans plus tard, nous avons cinq ou six produits beaucoup plus efficaces.

Trouver une place à NEXAVAR devient compliqué. En première ligne, c'est clairement déterminé ; en deuxième ligne, également. Par rapport à INLYTA, il fait moins bien en termes de PFS. En survie globale, c'est à peu près la même chose.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Il n'y a pas de survie globale.

M. le P^r DUFOUR.- Voilà !

Par contre, il y a le problème de tolérance du sorafénib, dans cette pathologie comme dans d'autres, qui fait qu'il est un peu moins intéressant. S'il a encore une place, elle est restreinte, et cela ne peut être envisagé qu'en troisième, voire en quatrième ligne. Il n'y a pas de comparaison par rapport aux autres et il n'y en aura pas.

La seule comparaison, c'est l'étude présentée versus axitinib. Je pense qu'il n'y en aura pas d'autres.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Le laboratoire a donné à la fin les résultats de l'étude TARGET. Il n'y a pas de différence en survie globale (sur l'étude initiale). Cela avait été bien évalué au début, sur une survie sans progression qui était de 2,8 mois. Ce ne sont pas des chiffres majeurs actuellement.

Avez-vous des questions à poser sur l'utilisation de sorafénib en 2019 dans le cancer du rein, dont la place est devenue extrêmement restreinte, voire inexistante ?

(Réponse négative)

Vous êtes capable de voter ?

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce insuffisant ?

M. le P^r DUFOUR.- Les collègues plus orientés en urologie disent qu'ils veulent quand même les garder pour quelques cas. J'ai du mal à déterminer quels cas ne seraient pas accessibles aux autres traitements actuellement disponibles et ayant démontré une efficacité.

Par rapport à INLYTA, la survie reste la même. Chez les patients ayant eu en première ligne les traitements habituels, la différence n'est pas très considérable.

Par contre, il est moins bien toléré, mais nous ne sommes pas loin de ce que donne l'axitinib. Il avait important. Ce n'est pas ce qu'il avait au départ. Ce qui se discute, c'est faible ou insuffisant.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Il est disponible pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Sans autre commentaire ni question, nous votons. La firme demande un SMR important et une ASMR IV. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR faible : 4 voix

SMR insuffisant : 14 voix

Nous n'avons pas à discuter la place dans la stratégie thérapeutique dans ces conditions.

L'ISP était faible. Voulez-vous garder, avec un SMR insuffisant, un ISP faible ?

(Mouvements divers)

Ce n'est pas la peine.

M. le P^r GUEYFFIER.- Question de nouveau à la commission. Il avait été examiné en 2006 et pas depuis ?

██████████, pour la HAS.- Les dossiers de renouvellement d'inscription avaient été déposés, mais il n'avait pas été réexaminés.

M^{me} le Dr DEGOS, Présidente.- Cela veut dire que nous ne travaillons pas assez. Ceci étant, les choses sont plus claires maintenant qu'elles ne l'auraient été il y a quatre ou cinq ans.