



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 10 juin 2020

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 – Extension d’indication

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Il n’y a pas de dépôt pour ce dossier.

**M. LE PRÉSIDENT.**- [REDACTED] présente le dossier et Patrick et Julien sont rapporteurs.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Bonjour à tous. Nous examinons aujourd’hui la demande d’inscription d’ERLEADA sur les deux listes, sécurité sociale et collectivité. L’ERLEADA est à base d’apalutamide, anti-androgène. L’indication que nous voyons, c’est le cancer de la prostate métastatique hormonosensible. Il est utilisé dans le cadre d’une association à la suppression androgénique.

La suppression androgénique ou la castration a une définition biologique. Elle correspond à un seuil de testostérone inférieur ou égal à 50 ng/dl.

Dans le contexte du cancer de la prostate métastatique hormonosensible, la Commission avait examiné une autre spécialité il y a deux ans dans quasiment cette même indication, avec juste une petite restriction au cancer de la prostate à haut risque. Le haut risque, c’est le score de Gleason supérieur ou égal à 8, la présence de plus de trois lésions osseuses par scintigraphie et la présence de métastases viscérales.

Dans ce contexte d’une indication un peu plus limitée, la Commission en 2018 a examiné ZYTIGA à base d’acétate d’abiratéron. Sur la base d’une étude comparative versus la déprivation ou la suppression androgénique seule, dans ce dossier, il y avait une démonstration d’un gain en survie globale. La Commission avait attribué à ZYTIGA un SMR important et une ASMR III sans ISP.

Aujourd’hui, nous avons un dossier qui ressemble à celui de ZYTIGA, une étude randomisée en double aveugle. C’est l’essai TITAN qui a inclus environ 1200 patients, répartis en deux groupes, 600 pour chaque groupe, avec deux co-critères principaux, la survie globale et la survie sans progression radiologique (évaluée par une scintigraphie pour la surveillance des lésions nouvelles osseuses et par le scanner pour les atteintes viscérales).

Pour l’essai TITAN, il y avait des critères hiérarchisés comme le délai jusqu’à utilisation d’une chimiothérapie et un autre critère, le délai jusqu’à progression de la douleur. Pour ce dossier, la firme sollicite un SMR important et une ASMR de niveau III, comme ZYTIGA, et un ISP.

Je ne vais peut-être pas donner les résultats de l’essai et laisser nos experts se prononcer dessus. Je passe la parole directement au Docteur Péron ou au Professeur Dufour.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup. Patrick, tu as la parole.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Le dossier est simple et clair. Nous avons déjà une molécule qui a l’indication dans un périmètre plus restreint, l’abiratéron, qui a un SMR important et une ASMR III. L’apalutamide, nous l’avons vu en juin 2019 chez les patients en échappement, sur des bases du

PSA, mais sans lésions métastatiques. Nous avons mis un SMR important et une ASMR III. Et maintenant, nous sommes devant un état plus avancé des malades métastatiques.

Il y a une étude bien construite, randomisée en double aveugle, internationale avec un nombre de patients important et avec une stratification sur plusieurs critères : selon qu'ils avaient un traitement préalable de docétaxel ou non (puisque c'est une chimiothérapie donnée dans cette indication), en fonction de la région et en fonction du score de Gleason.

Dans les critères d'inclusion, les patients qui avaient des antécédents cardiovasculaires étaient exclus de l'étude. Quand nous regardons le profil de la population, ce sont des patients âgés, ce qui est habituel dans les cancers de la prostate (autour de 69-70 ans). Il y a 11 % des patients dans chaque bras qui avaient déjà reçu du docétaxel pour une phase métastatique. Le taux de PSA était plus élevé dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin. La plupart des patients avaient un bon état général et une masse tumorale importante dans les deux bras.

Le résultat donné en critère principal, survie globale : le gain est relativement important. Le hazard ratio est à 0,67, avec les courbes que vous avez sur le document que j'ai fait parvenir et dans le projet d'avis. Les courbes sont bien séparées, ne se croisent pas et sont séparées à 33 mois encore.

Nous nous posons la question sur les malades ayant déjà eu du docétaxel. Cela ne semble pas positif, mais il y a une telle différence d'effectifs que nous ne pouvons pas dire grand-chose.

Ensuite, dans les critères secondaires, sur les survies sans événement osseux, il y a un bénéfice net, puisque le hazard ratio est à 0,48 avec un écart type allant de 0,391 à 0,6. Le bénéfice est également évident. Nous avons également un gain sur le délai jusqu'à initiation de la chimiothérapie, puisque quand ces patients échappent à l'hormonothérapie, ils sont mis sous chimiothérapie, avec un hazard ratio à 0,39, un délai jusqu'à progression de la douleur à 0,83. Par contre, il n'y a pas de différence significative pour le délai jusqu'à l'utilisation d'un traitement par opioïdes.

La qualité de vie a également été effectuée. Nous sommes en double aveugle. Il n'y a pas de différence significative sur les scores étudiés.

En termes de toxicité, sur les grades importants, supérieur ou égal à 3, on n'a pas de différence marquée : 42,2 % versus 40,8 %. Les événements les plus marqués avec le produit expérimental étaient l'hypertension artérielle et les réactions cutanées.

Concernant les événements graves liés au traitement, ils étaient du même niveau : 16 versus 16,3 %. Parmi les événements indésirables graves, on note plus d'événements cardiovasculaires dans le bras apalutamide : cinq infarctus et trois AVC.

Concernant les arrêts de traitement pour effet indésirable, ils étaient un peu plus importants dans le bras expérimental ; de même, pour les réductions de dose.

Sur le plan de la toxicité, nous notons un peu plus d'événements cardiaques dans le bras apalutamide que le bras contrôle : 8,8 versus 5,9 %. Il s'agit d'arythmie, d'insuffisance cardiaque ou de maladie ischémique. On note également plus d'accident vasculaire cérébral.

En conclusion, quand nous regardons l'ensemble de l'étude, dont le design est correct, qui est bien conduite, ils ont un effectif suffisant et un critère principal robuste (survie globale). Le gain est indiscutable. On a également un gain indiscutable sur le délai à la progression radiologique, élément important pour les patients, et une augmentation du délai jusqu'à initiation de la chimiothérapie. La toxicité est globalement acceptable. Il faut attirer l'attention sur les événements cardiovasculaires. Dans les critères d'inclusion étaient exclus les patients avec des antécédents cardiovasculaires. C'est important, car dans cette classe d'âge, il y a beaucoup de patients qui ont des antécédents cardiovasculaires, en particulier au niveau coronarien.

Il n'y a pas de comparaison par rapport aux autres, par rapport à l'abiratéronne et par rapport au docétaxel. De passer de l'un à l'autre est compliqué. Julien donnera quelques idées par rapport au docétaxel qui a un profil franchement différent en termes de tolérance et de qualité de vie. Je ne peux pas hiérarchiser ces trois molécules.

Compte tenu de l'importance de l'effet, de l'ampleur de l'efficacité, et malgré une toxicité un peu plus importante, mais tout à fait gérable, j'en reste à une évaluation du même niveau que celle donnée pour l'abiratéronne, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR III, en attirant l'attention sur les événements cardiovasculaires.

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

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.** - Je souscris à tout ce qui a été dit. Nous sommes dans la situation du cancer de prostate métastatique hormonosensible. Dans cette situation qui il y a quelques années était simple au niveau thérapeutique parce que le traitement reposait sur la suppression androgénique, donc la castration, il y a eu un développement concomitant (ou très proche dans le temps) de plusieurs molécules : une série que l'on va appeler hormonothérapie ou anti-androgène de seconde génération (dont l'apalutamide, l'enzalutamide et l'abiratéronne) et sur une tout autre classe la chimiothérapie avec le docétaxel.

L'abiratéronne a déjà été évalué par la Commission en mai 2018. Ce qui est particulier, c'est que depuis 2015, un groupe de ces patients est déjà traité en pratique courante par docétaxel dans une situation hors AMM. Je dis un groupe, puisqu'il y a deux limites à la prescription de docétaxel. Le premier est qu'il est restreint aux patients à haut volume tumoral, sur une définition différente du haut risque que la restriction qui est faite pour l'abiratéronne. Deuxièmement, c'est une chimiothérapie qui n'est pas possible chez les patients âgés ou avec des comorbidités importantes et donc est réservée aux patients en état général permettant d'envisager ce traitement.

L'étude est comparable aux résultats présentés avec l'acétate d'abiratéronne. La différence, c'est que nous n'avons pas le suivi à long terme que nous n'avons pas pour l'abiratéronne à l'époque, mais que nous avons maintenant. Si nous comparons les études au même niveau de maturité,

c'est comparable en termes d'efficacité, d'effet sur la survie globale, de survie sans progression radiologique ou de délai jusqu'à initiation de la chimiothérapie.

Au niveau de la toxicité, il y a les mêmes précautions à prendre. C'est très juste sur le fait que les patients qui avaient des comorbidités cardiaques étaient exclus. Il est logique d'imaginer (même si ce n'est pas complètement évident dans cette étude) que ce traitement puisse être associé avec un surrisque de problèmes cardiaques. Il y a plus d'éruptions cutanées, plus de fatigue. C'est des effets secondaires de classe.

Ce qui est rassurant dans l'étude est que nous ne voyons pas d'augmentation des dégradations cognitives ou du risque épileptique, ce qui aurait pu être attendu avec cette classe. En tout cas, au vu des antécédents d'évaluation du ZYTIGA (acétate d'abiratéron), il n'y a aucun élément comparatif direct entre les deux. Il me semble qu'il n'y a aucune raison de les juger différemment. Celui-ci est peut-être un peu mieux toléré que l'acétate d'abiratéron, mais c'est une comparaison indirecte.

L'abiratéron avait eu SMR élevé, ASMR III, pas d'ISP. Je recommande de faire pareil.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Merci. Françoise veut poser une question.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.** - Dans cette étude, ce ne sont que des malades ECOG 0 ou 1. Êtes-vous d'accord pour ne pas inclure les malades au-delà d'ECOG 1 ?

Par ailleurs, vous allez avoir à disposition ERLEADA et ZYTIGA. En termes de stratégie, quand vous aurez un patient éligible à l'un ou l'autre de ces traitements, sur quel élément allez-vous vous baser pour le choix de ces traitements ?

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.** - Je peux répondre dans le sens où le choix à peu près équivalent a été posé en phase plus avancée de la maladie en phase de résistance à la castration. Nous avons également le choix entre une molécule très proche de l'apalutamide et l'acétate d'abiratéron. Il y a eu un avantage pour celui arrivé en premier, qui s'est effacé avec le temps, avec des habitudes de prescription, mais pas d'élément de choix rationnel ne s'est dessiné entre les deux en dehors du fait que l'impression que chez certains patients, notamment ceux avec risque cardiovasculaire, l'acétate d'abiratéron était plus risqué. Chez les patients avec risque cognitif, les inhibiteurs sélectifs de récepteurs d'androgène semblent plus associés à des fatigues ou des aggravations neurocognitives.

Mais ce sont des éléments superficiels et hétérogènes d'un médecin à l'autre.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.** - Et pour les ECOG ?

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.** - C'est l'éternel problème des études qui incluent des patients géniaux, des champions. Est-ce un argument suffisant pour exclure les patients PS2 puisque nous ne parlons pas de cancers très avancés, car il faut être rationnel dans la prescription ? J'espère que les médecins le sont.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Toujours.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Nous ne sommes pas sur docétaxel au niveau du risque, en termes de toxicité majeure, voire létale. J'avoue que même si c'est toujours gênant de généraliser les données d'essais cliniques à une population plus large, je ne suis pas favorable à limiter aux PS0-1. Ce serait exclure des patients qui pourraient en bénéficier.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Cela vous paraîtrait légitime de demander une étude de suivi en vie réelle.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Oui.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- La prescription de l'un ou l'autre, ERLEADA ou ZYTIGA, c'est un cas particulier. On a l'habitude de prescrire un produit où on a l'expérience des effets secondaires. On maintient le produit. En pratique, c'est ce qui se passe quand les produits sont voisins.

Pour l'ECOG, je suis d'accord. Un ECOG 2, c'est un cas particulier, mais je n'aurai pas de gêne à prescrire dans cette situation.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- L'acétate d'abiratéron est passé en 2018. Devons-nous considérer que le développement des deux médicaments est concomitant ou devons-nous considérer que ce dernier médicament vient après et aurait dû avoir une comparaison avec l'acétate d'abiratéron ? C'est important pour coter l'ASMR.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Nous pouvons considérer que c'est un développement concomitant.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- C'est l'argument du laboratoire. C'est à vérifier, mais je pense que compte tenu du développement, il y a au moins eu une période concomitante.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Sur le positionnement par rapport aux autres molécules, nous pouvons plus discuter du docétaxel. Ce sont des études académiques et c'est pourquoi l'AMM a mis plus de temps, mais le docétaxel est un traitement de référence depuis un moment.

Dans cette étude, les patients étaient incluables. 11 % avaient reçu du docétaxel avant, du coup, il y a randomisation entre apalutamide et placebo. La question, c'est : est-ce qu'il est légitime chez certains patients qui auraient les deux indications, à haut risque et bon état général, de faire les deux, docétaxel et traitement par apalutamide ?

J'ai fait un sondage rapide de la communauté onco-urologique (sur trois personnes, mais qui sont tous des référents en onco-urologie). Personne à leur connaissance n'a prévu de faire l'un après l'autre sous réserve d'autres essais cliniques qui posent la question spécifique de l'enchaînement du docétaxel et d'hormonothérapie de deuxième génération.

Je ne vois pas de raison, vu les données de l'essai clinique, d'écrire textuellement l'indication, vu que ces patients qui avaient reçu du docétaxel étaient incluables dans l'essai TITAN même s'ils représentent une toute petite minorité des patients.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Contenu de la différence de toxicité des deux produits, la prudence chez des patients relativement âgés dans cette pathologie voudra donner d'abord l'hormonothérapie et le docétaxel quand cela ne marche pas, et non pas l'inverse.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Je suis d'accord, mais l'écrivons-nous ?

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Nous n'avons pas d'argument.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Dans les tumeurs de très gros volume, le docétaxel permet de faire fondre assez rapidement la tumeur et vous pourriez prendre ensuite le relais par l'hormonothérapie.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- C'est un raisonnement qui pourrait être suivi.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Comme ce qu'on fait avec les immunothérapies.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Ce n'est pas évident. Il faut le démontrer. L'hormonothérapie marche relativement bien. Il faudra voir.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Une étude américaine pose exactement cette question. Nous l'aurons un jour. J'ai été rassuré par le sondage : les onco-urologues n'ont pas prévu de prescrire les deux.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci. Nous pouvons passer au vote. Vous insistez sur l'importance des effets observés et les conditions de prescription précisées.

Merci à tous les deux.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous votons quoi ? Ils revendiquent un ISP.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il se pose peut-être... Non, il ne se pose pas parce qu'il n'y a pas de modification de prise en charge.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.** ZYTIGA n'a pas eu d'ISP. C'est une voie orale, mais cela s'ajoute à la suppression androgénique. Il n'y a pas de modification du parcours de soins pour les patients. C'était l'argument retenu pour ZYTIGA pour ne pas lui reconnaître d'ISP.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Comme nous retardons l'initiation de la chimiothérapie, cela pourrait valoir ISP, mais comme ZYTIGA ne l'a pas eu, il n'y a pas de raison.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est un lapsus. Nous votons pour l'ISP, le SMR et l'ASMR.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 18 voix

SMR important : 18 voix



ASMR III : 18 voix

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Bonne homogénéité.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- Nous pouvons proposer une adoption sur table.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- C'est par rapport à (*inaudible*) et comme ZYTIGA.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Avec attention sur les problèmes cardiovasculaires.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- J'allais y venir. Il y a SMR important, pas d'ISP et prenant en compte, pour l'ASMR, la démonstration de la supériorité de l'association apalutamide + ADT versus ADT seul notamment en termes de survie globale en rappelant les chiffres (22 % versus 16 % dans le groupe comparateur) et de survie sans progression radiologique (nous rappellerons les chiffres) et malgré l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, le profil de tolérance d'ERLEADA + ADT marqué notamment par des événements cardiovasculaires plus fréquents (on précisera les chiffres), la Commission accorde à ERLEADA en association à l'ADT une Amélioration du Service Médical Rendu modérée versus ADT seul, comme ZYTIGA, dans l'indication de l'AMM.

Pour tous les critères, nous précisons que c'est bien les critères principaux.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Sur les événements cardiovasculaires, quand nous regardons le cumul cité dans le RCP, il est assez faible : 0,5 % versus 0,2 %.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Oui, mais les patients avec antécédent cardiovasculaire ont été exclus.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Nous pouvons l'écrire. Mais est-ce qu'on le met dans l'ASMR ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.** On peut écrire : « et malgré un nombre d'événements cardiovasculaires plus importants dans le groupe ERLEADA alors que les patients à risque cardiovasculaire avaient été exclus. »

Je vous propose que l'adoption sur table soit relue par Julien et Patrick. Si je synthétise les discussions, aujourd'hui, comme il n'y a pas de comparaison directe entre ZYTIGA, ERLEADA et TAXOTERE, nous ne pouvons pas préconiser l'un ou l'autre et des arguments de choix pourront se baser sur les modalités d'administration et le choix du patient, la masse tumorale et plusieurs éléments de cet ordre, mais sans aller sur une préconisation.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Ils n'ont pas dit cela. Julien a été plus nuancé par rapport à TAXOTERE.

**[REDACTED], pour la HAS.**- La préconisation est plus sur TAXOTERE que sur les deux molécules entre elles.

**M. le D<sup>r</sup> PÉRON.**- Entre abiratéronne et apalutamide, il n'y a aucun argument de choix. Pour le TAXOTERE, c'est le dossier que l'on verra juste après et que nous pouvons effleurer, il y a quand

même une démonstration de l'efficacité un peu plus faible et une toxicité bien plus préoccupante. Surtout qu'il est possible d'envisager dans le futur que les patients aient les deux successivement. Autant on n'envisage pas que les patients aient abiratérone et apalutamide, autant l'enchaînement docétaxel puis apalutamide est possible.

J'éviterai de trop détailler, surtout que c'est susceptible de changer prochainement.

**M. le Pr DUFOR.**- Nous ne pouvons pas les hiérarchiser. À la limite, on pourrait dire que le choix entre les trois sera sur le profil d'efficacité et de tolérance, ce qui met au second degré le docétaxel.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Cela revient à ce je voulais dire. Vous ne pouvez pas hiérarchiser les trois. Le choix doit donc se faire au regard du profil de toxicité, de tolérance.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Et d'efficacité.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- OK. Parfait.

**M. LE PRÉSIDENT.**- À ces conditions, nous pouvons adopter sur table.