

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.

XTANDI 40 mg (prostate hormonosensible métastatique (mHSPC)) (preD) (enzalutamide) (CT-19235) ASTELLAS PHARMA Examen Extension d'indication

Pierre Cochat, le Président.- OK et on passe à XTANDI.

Un intervenant.- Il faut changer de lien ou pas ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, par contre, vous n'utilisez plus le tchat, s'il vous plaît. Vous levez la main cette fois-ci ou vous mettez commentaire ou question, mais pas autre chose. Que du neutre.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de XTANDI sur les deux listes, Sécurité sociale et collectivité, dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique. XTANDI est à base d'enzalutamide, un anti-androgène.

Dans le contexte du cancer de la prostate métastatique hormonosensible, la Commission avait examiné trois autres spécialités ERLEADA et TAXOTERE, avec une indication superposable à celle de XTANDI et ZYTIGA, qui est réservée au traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque nouvellement diagnostiqué. Le haut risque, c'est le score de Gleason supérieur et égal à huit, la présence de plus de trois lésions osseuses par scintigraphie et la présence de métastases viscérales.

La Commission a accordé à ZYTIGA et ERLEADA un Service médical rendu important et une ASMR III par rapport à un traitement par suppression androgénique seul. Sur la base des résultats de deux études randomisées en double aveugle, comparatives, versus un traitement par suppression androgénique seul. Il s'agit de l'étude TITAN pour ERLEADA et l'étude LATITUDE pour ZYTIGA. Dans ces deux études, un gain en survie global a été démontré.

La Commission a accordé à TAXOTERE un Service médical rendu important et une ASMR IV par rapport à un traitement par suppression hydrogénique seul, sur la base des résultats de deux études ouvertes comparatives versus un traitement par suppression androgénique seul. Le gain en survie globale a été démontré dans la première étude, mais ce bénéfice n'a pas été confirmé dans la deuxième étude.

Dans cette extension d'indication de XTANDI qui fait l'objet de cette évaluation, le laboratoire revendique un Service médical rendu important et une ASMR III, versus un traitement par suppression androgénique seul, comme ZYTIGA et ERLEADA, et pas d'ISP.

Les données d'efficacité et de tolérance de XTANDI dans l'indication évaluée reposent principalement sur les résultats de deux études de supériorité. Il s'agit de l'étude ARCHES, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'enzalutamide en association avec un traitement par suppression androgénique, versus un traitement par suppression androgénique seule, chez les patients ayant

un cancer de la prostate hormonosensible métastatique.

Et l'étude ENZAMET, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association enzalutamide plus traitement par suppression androgénique, versus un blocage androgénique complet associant un anti-androgène non stéroïdien et un traitement par suppression androgénique.

Je laisse maintenant la parole au Docteur Perron et au Professeur Chevret pour se prononcer sur les résultats de ces deux études.

M. Peron, membre de la CT.- Merci beaucoup. La présentation du chef de projet est déjà assez complète, mais je vais commenter plus que détailler le dossier. On est dans le cancer de prostate métastatique hormonosensible. Que veut dire métastatique ? C'est évidemment avec métastases. Hormonosensible, cela veut dire que c'est soit des patients diagnostiqués *de novo* avec des métastases, c'est-à-dire non pré-exposés à des hormonothérapies, soit chez des patients qui sont en rechute d'un cancer de prostate localisé, mais qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie pour une rechute biologique isolée, comme c'est souvent le cas. Ce sont deux types de populations distinctes qui sont regroupées dans l'appellation cancer de prostate métastatique hormonosensible.

En pratique, c'est une situation clinique où pendant longtemps, le standard de traitement était la castration hormonale, la suppression androgénique. Une autre option était le blocage androgénique complet. C'était l'objet des débats il y a plus de dix ans, mais cela n'a jamais été le standard le plus utilisé en France, pour des raisons notamment de tolérance et d'incertitude sur le bénéfice par rapport à la suppression androgénique simple.

Dans cette situation, depuis quelques années, plusieurs molécules sont arrivées. Ce n'est pas forcément dans l'ordre chronologique, mais la première, c'est le docétaxel. C'est une chimiothérapie. Il y a eu trois essais randomisés, dont deux positifs, qui montraient un bénéfice en termes de survie globale, et probablement principalement dans la sous-population des maladies à forte charge tumorale, avec une définition précise que l'on ne va pas détailler ici.

La deuxième molécule, c'est l'acétate d'abiratérone. Là aussi, deux essais de phase III positifs en survie globale. La particularité, c'est que là, c'était seulement l'une des deux sous-populations d'intérêt aujourd'hui qui était retenue par l'AMM, c'est-à-dire les patients d'emblée métastatiques.

Ensuite, il y a l'apalutamide. C'est peut-être celui sur lequel on va le plus s'attarder, parce que c'est vraiment un cousin proche de l'enzalutamide que nous évaluons aujourd'hui. L'apalutamide a été évalué en juin 2020 par la Commission de transparence. Les développements sont concomitants. Il n'y a pas de problème. On peut rappeler que le dossier de l'apalutamide évalué principalement par le biais d'un essai randomisé, TITAN, retrouvait un bénéfice franc en termes de survie globale, avec un ratio estimé à 0,67 et des données d'analyse à « long terme » qui ont été publiées cette année dans le journal *Clinical Oncology*. On retrouve une stabilité du hazard

ratio à 0,65. On a déjà des données à long terme sur la survie globale plus tardive que l'analyse principale de survie globale pour ce dossier.

En parallèle, on a maintenant les associations de chimio plus hormonothérapie qui commencent à être réévalués. Il y a aussi de la radiothérapie localisée. En gros, la situation va encore se complexifier dans le futur, mais pour l'instant, on en est là.

L'enzoalutamide a déjà été évaluée par le passé dans d'autres situations cliniques du cancer de la prostate. C'est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes, comme l'apalutamide. Les indications qu'il a déjà, c'est le cancer de prostate résistant à castration non métastatique et le cancer de prostate résistant à castration et métastatique.

La particularité de ce dossier, c'est qu'il y a eu « besoin » de deux essais randomisés pour arriver à un niveau de preuve à peu près équivalent à celui de TITAN pour l'apalutamide. Pourquoi ? Le premier, c'est l'essai de phase III ARCHES. C'est relativement classique pour un essai industriel de développement de médicament. C'est un essai de phase III, international, multicentrique, en double aveugle, contrôlé versus placebo. Les critères d'inclusion étaient relativement classiques. A noter qu'un prétraitement par chimiothérapie juste avant l'hormonothérapie était autorisé, puisqu'on avait déjà les données du docétaxel, lorsque cette étude a été réalisée.

La renommée 3.14.29 était stratifiée en fonction du volume métastatique, c'est logique. C'est un argument pronostic important, et du traitement antérieur par docétaxel. Cela semble également logique. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression ou toxicité. Ce qui est intéressant, c'est de regarder les critères de jugement utilisés. Le critère de jugement principal, c'était la survie sans progression radiologique, en utilisant une définition classique, et celle qui est recommandée par les différentes sociétés savantes dans cette maladie. Il était prévu une analyse hiérarchique dans l'ordre, si le premier critère était positif, de la survie globale, puis du temps jusqu'à progression du PSA, du temps jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux, du taux de PSA indétectable et du taux de réponse objective. Enfin, en bout de course, on trouve un critère de qualité de vie qui était le temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires.

L'étude a commencé à recruter en 2016, deux ans avant l'évaluation par la Commission de transparence de l'abiratérone. Ce qui fait que le comparateur choisi dans cette étude, qui était la suppression androgénique plus placebo, était acceptable pour cette étude.

On peut noter que moins de 20 % des patients ont reçu du docétaxel avant l'inclusion. C'est plus d'intérêt pour savoir de quel type de population on parle. Sinon, il s'agissait d'une population plutôt âgée, avec le plus souvent un haut volume tumoral et évidemment en bon état général.

L'analyse principale a été réalisée avec un suivi médian court de 14,4 mois et qui date d'octobre 2018. Ce n'est pas tout neuf. On peut se demander pourquoi on ne voit le dossier que maintenant. A ce moment-là, il y a un bénéfice très net qui est cohérent avec ce qu'on a vu des autres hormonothérapies de seconde génération dans cette indication, avec un *hazard ratio* à 0,39, donc un vrai décalage dans le temps de la progression radiologique, important. Les analyses de sous-

groupes n'indiquaient pas de sous-groupe d'intérêt. Cela m'a semblé marcher à peu près pareil, quels que soient le volume tumoral et le traitement antérieur par docétaxel.

Il y a un bénéfice également sur tous les critères tumoraux, tout ce qui touchait au PSA : le taux de PSA rendu indétectable, la survie sans progression du PSA. Il y a vraiment un bénéfice très fort en faveur du bras expérimental sur tous ces critères centrés sur la tumeur. Pour la survie globale, on a très peu de données puisque les décès ne sont pas précoces dans cette maladie. Avec le suivi disponible, il y a très peu de décès. L'analyse intermédiaire est fournie au dossier, avec des courbes qui restent très hautes, assez proches du 100 % et aucune différence précoce n'est observable.

Il y avait un certain nombre d'analyses exploratoires, mais je vais peut-être passer parce que ce n'est pas déterminant pour l'évaluation. Pour la qualité de vie, il est à noter que le critère de qualité de vie qui avait été inclus dans la séquence hiérarchique est revenu négatif, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas de bénéfice sur ce critère qualité de vie.

Globalement, dans les autres analyses exploratoires de qualité de vie, il n'y avait pas de différence évidente entre les deux groupes, en dehors d'un des critères qui était le temps jusqu'à la détérioration du score EQ-5D-5L, mais ce sont évidemment des analyses exploratoires.

Si on n'avait que cette étude, on se retrouve avec un niveau de preuve moins bon que les autres hormonothérapies, puisqu'on n'a pas de démonstration du bénéfice en survie global, contrairement aux autres. Mais il y a également l'étude ENZAMET qui est un autre essai de phase III, de promotion académique australienne. C'est un essai qui a été réalisé en ouvert. Il y a quelques différences : le bras expérimental est le même, c'est enzalutamide plus suppression androgénique.

Les trois grosses différences, c'est premièrement qu'il est réalisé en ouvert. Deuxièmement, le comparateur n'est pas la simple suppression androgénique, c'est le blocage androgénique complet. La troisième grosse différence, c'est que le docétaxel psycure, comme on fait dans les cancers prostatologiques, était autorisé. Mais il était cette fois-ci autorisé dans le cadre du protocole, c'est-à-dire que ce n'était pas juste avant le protocole, c'était pendant le protocole, en association aux hormonothérapies.

La randomisation était stratifiée sur le volume tumoral. Le traitement concomitant, oui ou non, par anti-résorptifs osseux, un score de comorbidité, le traitement concomitant planifié par docétaxel.

Ce qui est bien, c'est que le critère du logement principal était la survie globale. Il y a eu plus de 1 000 patients inclus. 45 % des patients recevaient du docétaxel en concomitant. Les données dont on dispose cette fois-ci, c'est avec un suivi média plus long de 33,8 mois, c'est correct. C'est une analyse qui date du 28 février 2019, ce n'est pas trop récent non plus.

Le *hazard ratio* pour la survie globale était à 0,67. Les médianes ne sont atteintes dans aucun des

deux groupes. Encore une fois, on est plutôt sur des cancers dont le décès survient plus tardivement. L'analyse était statistiquement significative, c'est-à-dire franchissait le seuil prévu pour cette analyse intermédiaire.

A noter que cette fois-ci, les analyses dans ce groupe évoquent une possible hétérogénéité du bénéfice en survie globale, avec notamment un moindre effet en cas de haut volume tumoral et en cas de chimiothérapie par docétaxel concomitante. Ce sont deux variables qui évidemment sont corrélées l'une à l'autre. On retrouve également un bénéfice dans les critères de jugement secondaire : la survie sans progression clinique, la survie sans progression du PSA.

Etonnamment, il n'y avait pas de données de qualité de vie dans ce dossier, malgré le fait qu'elles aient été rapportées en congrès. Je ne me l'explique pas. J'ai regardé dans les congrès. Ces données étaient plutôt en faveur du bras contrôle pendant les premiers mois de traitement, comme s'il y avait une moins bonne tolérance pendant les premiers mois, mais étaient faveur du bras expérimental sur le long terme. C'est possiblement lié au retard de la progression.

Au niveau de la tolérance, on connaît maintenant assez bien le traitement par enzalutamide, qui est utilisé depuis plusieurs années de façon importante pour le traitement du cancer de la prostate plus avancé.

Il n'y a pas de nouveau signal évident en dehors d'un signal nouveau : il y avait plus de neuropathies dans l'étude ENZAMET lorsque l'enzalutamide était associée au docétaxel. C'est une toxicité classique du docétaxel. Il y aurait possiblement une potentialisation des neuropathies au docétaxel, liée à l'utilisation concomitante de l'enzalutamide.

Dans les éléments d'attention de l'enzalutamide, il y a notamment le risque de convulsion qui a été bien décrit, notamment au début du développement de l'enzalutamide. Il n'y en a pas eu beaucoup, mais il y en a eu un peu plus néanmoins. Il y a eu deux épisodes convulsifs décrits dans ARCHES et six dans ENZAMET. Cela reste faible vu le nombre de patients inclus dans chacune de ces études, mais il y en avait tout de même quelques-unes.

Ensuite, les événements indésirables, c'était principalement de la fatigue, des bouffées de chaleur, des douleurs articulaires de faibles grades. C'est ce qui est connu avec ce médicament.

Au total, il y a une démonstration qui me semble solide et cliniquement pertinente du traitement par rapport à l'hormonothérapie seule au sens large, soit la suppression androgénique ou le blocage androgénique complet.

Quand on essaye de comparer par rapport aux autres études, celle de l'apalutamide, de l'abiratérone, les principales différences sont l'absence de démonstration du bénéfice en survie globale dans l'étude ARCHES. Mais quelque part, c'est compensé par l'étude ENZAMET. En réunissant les deux études, je ne vois pas d'arguments pour différencier l'enzalutamide de l'apalutamide dans son évaluation globale, sur les données de survie globale. Sur les données de toxicité, c'est pareil, il n'y a pas de raison, il n'y a pas de signal de risque différent entre

l'apalutamide et l'enzoletamide, il me semble.

Pour les données de qualité de vie, elles étaient peut-être un peu plus solides dans le dossier de l'apalutamide, mais cela reste des données exploratoires, qu'on ne retient habituellement pas de façon formelle pour quantifier l'effet des molécules. Cela ne me semble pas non plus un élément de discrimination.

Tout cela fait que je proposerai le même niveau de valorisation de l'apalutamide, c'est-à-dire SMR important et ASMR III. Le seul bémol, c'est que les données de survie globale de l'étude ARCHES sont maintenant assez anciennes. Il est difficile de comprendre pourquoi c'est maintenant que le dossier est soumis. Il n'y a rien eu de nouveau ces derniers six mois ou cette dernière année dans ce dossier. Au contraire, c'est dans les six mois qui viennent qu'on attend l'actualisation des données de survie globale de l'étude ARCHES. Il y a un élément étonnant sur le timing de la présentation du dossier.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Merci. Il y a une question de Serge.

Mme Chevret, membre de la CT.- Je vais peut-être parler.

Pierre Cochat, le Président.- Excuse-moi Sylvie.

Mme Chevret, membre de la CT.- Je sais bien que la méthode, on s'en fiche un peu. J'ai une explication sur le pourquoi ils ont attendu. Pour moi, c'est parce qu'il n'y avait pas de bénéfice en survie sur ARCHES, alors que ENZAMET, ils l'ont trouvé beaucoup plus tard, puisqu'ils l'ont observé en 2019 et pas en 2017.

Ce que je voulais dire sur ces deux études, mais je ne sais pas si Julien peut commenter, je ne comprends pas cette différence justement. Qu'est-ce qui explique qu'on trouve un bénéfice en survie sur ENZAMET, qu'on ne trouve pas sur ARCHES ? Puisque là, c'est très net.

Le deuxième commentaire que je voulais faire, c'est la gestion de ce qu'ils appellent les analyses intermédiaires, parce que la différence entre ces deux protocoles, c'est aussi la gestion du critère de jugement secondaire de ARCHES qui est la survie, pour lequel a été fait un calcul d'effectif. Dans le protocole, il était notifié que pour atteindre la puissance requise sur le critère de survie, il fallait observer 342 décès. L'analyse de la survie au moment de l'analyse princeps du critère principal qui était le délai de survie sans progression radiologique était considérée comme une analyse intermédiaire de la survie. A ce moment-là, il y avait beaucoup moins de décès que ce qu'ils voulaient, et ils ont dit : on attend d'avoir 342 décès.

La première question que j'ai envie de leur poser, c'est quasiment trois ans après cette analyse, combien de décès ont-ils actuellement pour pouvoir anticiper la date de l'analyse terminale de la survie de ARCHES ? Cela c'est ce que vient de dire Julien Péron.

Par ailleurs, sur le deuxième essai, la survie est un critère de jugement principal qui devait être

analysée lors d'une analyse intermédiaire, lorsque deux tiers des décès calculés devaient être observés. En fait, elle a été anticipée par le DSNB du protocole lié justement à la publication des essais LATITUDE et STAMPEDE, qui ont avancé la date de l'analyse intermédiaire.

Ce que je n'ai pas compris dans le deuxième essai, c'est pourquoi tu as présenté les résultats des critères secondaires ? Ils sont mis en annexe en disant qu'ils sont exploratoires et qu'on ne les présentera que lorsque l'on aura le nombre de décès requis initial de survie. Vraiment, je ne comprends pas pourquoi il y a ce décalage temporel qui a été décrit sur les critères secondaires. Initialement, il fallait observer 470 décès sur la deuxième étude, et comme ils n'en ont pas observé 470, ils disent : on va refaire une analyse quand on aura 470 décès. Honnêtement, je ne vois pas du tout l'intérêt.

Je ne sais pas s'il faut commenter ces choses. Je suis d'accord sinon avec ce qui vient d'être dit, il y a un bénéfice, mais je ne comprends pas pourquoi on ne le voit pas sur le premier essai.

M. Peron, membre de la CT.- Un élément de réponse possible qui est loin d'être certain, c'est qu'il y a un suivi tellement court. Quand on regarde toutes les courbes de survie de 14 mois de médiane...

Mme Chevret, membre de la CT.- La deuxième s'écarte dès douze mois, elle ne s'écarte pas à 39 mois .

M. Peron, membre de la CT.- Exactement. Dans toutes les études, que ce soit d'ailleurs avec l'enzalutamide, l'abiratérone dans LATITUDE ou les autres, c'est en gros après 12 mois que cela commence à s'écartier. Donc avec « que » 14 mois, on ne voit pas grand-chose. Mais c'est une possibilité que le suivi soit insuffisant, cela s'écarte dans le futur. Il y a d'autres possibilités que je vois, mais ce sera à eux de l'expliquer. Maintenant, les hormonothérapies nouvelles générations sont vraiment le standard, en gros, à toutes les étapes du cancer de la prostate, incluant la rechute biologique sous hormonothérapie. En gros les gens qui sont dans cette situation d'hormonosensible, qui sont sous hormonothérapie seule, avant il n'y avait pas les hormonothérapies de nouvelle génération, quand le PSA remonte, sans qu'il y ait de métastase, maintenant, il est indiqué de mettre des hormonothérapies de seconde génération.

Comme cet essai est plus tardif, il y aura probablement plus de patients, on peut imaginer qu'ils soient rattrapés par la pratique courante puisque les médicaments sont disponibles. Les patients inclus dans l'étude n'attendent pas d'avoir une progression réelle de la maladie, juste une progression biologique de la maladie, pour être mis sous hormonothérapie de seconde génération, qui elle-même améliore la survie globale, et que cela dilue l'effet sur la survie globale. C'est possible.

L'autre possibilité, évidemment, c'est que l'enzalutamide dans cette situation précise n'améliore pas la survie globale. Cela me paraît difficile à croire vu que les différentes hormonothérapies de seconde génération étaient très homogènes dans les situations plus avancées ou moins avancées d'ailleurs. Mais après, pourquoi pas ? Quand les études disent des choses différentes, inaudible

3.30.04.

Mais disons que je serais réellement intéressé par avoir les résultats finaux ou avec plus de suivi de l'étude ARCHES qui, encore une fois, sont attendus tout prochainement. C'est pour cela que je trouve le timing bizarre.

Mme Chevret, membre de la CT.- Ça jette un climat de suspicion. Le fait qu'ils ne les présentent pas, je trouve.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je comprends vos doutes par rapport à tous ces protocoles, mais quand on regarde le dossier avec un œil de clinicien, on se trouve avec une étude ARCHES qui a commencé en 2016, pour laquelle on n'a pas de résultat de survie globale. On attend six mois et on nous présente le dossier maintenant. On nous arrange la survie globale avec une étude ouverte, dont vous avez souligné les quelques difficultés, dans une situation où il y a deux alternatives qui ont une survie globale.

Je suggérerais assez volontiers d'attendre les résultats de la survie globale pour aligner ce médicament sur ceux qui sont démontrés de façon claire.

Mme Chevret, membre de la CT.- Moi aussi j'aurais envie d'attendre les résultats sur la survie sur ARCHES.

M. Peron, membre de la CT.- Avant, on a tout de même un essai positif en survie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On a des alternatives qui sont disponibles, qui ont des résultats clairs. Celui-là a des résultats qui ne sont pas clairs, cela ne veut pas dire qu'il ne va pas être mis à disposition, mais pour le moment, il faut le dégrader un peu par rapport à ceux qui ont des résultats...

Mme Chevret, membre de la CT.- Julien, la seule question à se poser, c'est que se passerait-il si le résultat d'aujourd'hui sur ARCHES, avec trois ans de recul supplémentaires, n'était pas différent en survie ? C'est la question que je me suis posée.

M. Peron, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord. J'aurais envie de dire dans ces cas, presque « tant pis pour eux », ils sont arrivés après et ils n'arrivent pas à conclure formellement survie globale, parce qu'ils se retrouvent avec un essai positif et un essai négatif. Dans ce cas, peut-être une ASMR moins haut gradée. Les autres avaient eu une ASMR III. Dans ce cas, j'aurais tendance à dire ASMR IV.

On a tout de même des arguments positifs parce qu'on a la survie sans récidive radiologique très fortement améliorée. On a un essai positif en survie globale. On a des choses, donc cela vaudrait une ASMR IV, mais effectivement, ce serait moins bon que les autres dossiers. Ce serait logique

de le mettre un cran en dessous.

Mme Chevret, membre de la CT.- On ne peut pas conditionner sur l'obtention de ces résultats ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Mais tout à fait. Vous pouvez très bien rendre un avis, et demander à le revoir dans l'attente des résultats de l'étude ARCHES.

Justement, je vais intervenir parce que nous avons posé la question au laboratoire pour connaître précisément le calendrier. Vous le savez, mais c'est pour que toute la Commission soit au fait. On a passé l'information à Sylvie et à Julien. Le laboratoire aura des résultats préliminaires le 27 juillet, mais qui seront sous embargo parce qu'ils attendent de le présenter à l'ESMO du 16 au 21 septembre. Le CSR de cette analyse finale ne sera disponible qu'en novembre 2021. Elles seront soumises à l'EMEA en décembre.

Pierre Cochat, le Président.- Ils auraient dû le déposer plus tard.

M. Peron, membre de la CT.- Reconnaissez que c'est bizarre.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est vraiment très bizarre.

Un intervenant.- C'est un cas qui se multiplie, je trouve, les dépôts six mois avant les dossiers. On en voit beaucoup plus qu'avant, c'est agaçant.

Sarah Koné, pour la HAS.- Le pire, c'est qu'en plus, ils ont fait un pré-dépôt, c'est-à-dire qu'ils ont demandé une procédure accélérée d'évaluation, sachant que leur résultat était en cours.

Michel Clanet, le Vice-Président.- En plus, ils veulent présenter leur résultat à une société savante, donc ils se fichent complètement de la façon dont on va l'évaluer au niveau de l'ASMR, s'ils ont ces résultats fin juillet.

Pierre Cochat, le Président.- Ils auraient mieux fait de ne pas le déposer maintenant.

M. Mercier, membre de la CT.- C'est un paradoxe de demander une procédure accélérée pour retarder les résultats.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard.

M. Guillot, membre de la CT.- Je suis sensible aux arguments de Françoise. C'est vrai qu'il n'y a pas de perte de chance puisqu'on a déjà deux produits qui ont montré assez précisément leur bénéfice. Celui-là le démontre de manière beaucoup plus aléatoire, et dans un contexte qui vient d'être discuté là, qui est un peu bizarroïde.

J'avais une question à Julien concernant la place de la chimiothérapie. Ce produit n'aurait-il pas pu se comparer à la chimiothérapie ? Mais encore une fois, je ne suis pas du tout familier de la stratégie thérapeutique dans les cancers de prostate métastatique. Par rapport à la place de la

chimiothérapie, est-ce que le docétaxel pourrait être un comparateur pertinent ?

M. Peron, membre de la CT.- Les orientations actuellement, ce n'est pas tant de les positionner l'un par rapport à l'autre, mais c'est d'essayer d'identifier les patients qui bénéficient de la chimiothérapie, les patients qui bénéficient de l'hormonothérapie et les essais « en cours ». Je dis, entre guillemets, parce que l'essai PISTE a été présenté à l'ASCO cette année, donc il est fini en pratique. On attend juste les résultats à long terme de survie globale.

C'était des essais où ils essayaient d'identifier des patients à haut risque, qu'on considère comme ceux qui sont attendus pour bénéficier de la chimiothérapie. Ils ont tous de la chimiothérapie. On regarde si rajouter une hormonothérapie de nouvelle génération, rajoute encore quelque chose en plus. Les deux chimios et hormonothérapies de seconde génération, globalement, ne sont pas présentées comme des antagonistes l'un de l'autre ou il faut montrer qu'il y en a un qui fait mieux que l'autre. Mais c'est plutôt : est-ce que les deux pourraient se compléter ? Ce qui se comprend assez bien au niveau biologique. Il y en a un qui est un cytotoxique qu'on administre pendant une période de durée courte, SIGURE, et l'autre qui est un traitement au long cours de maintenance qui vise le récepteur des androgènes. Ce n'est pas forcément l'un fait mieux que l'autre, mais c'est quand il y a intérêt à mettre l'un et quand il y a intérêt à mettre l'autre, et éventuellement les deux.

M. Guillot, membre de la CT.- D'accord, merci. Pour finir la discussion, je pense qu'actuellement, on pourrait très bien juger ce produit dans la stratégie. Et dans la stratégie, il n'apporte rien puisqu'on a déjà les deux autres. Cela pourrait être une ASMR V, en attendant, les résultats de la sortie globale de l'étude ARCHES, qui est celle qui nous intéresse vraiment, l'autre étant une étude plutôt en ouvert.

M. Peron, membre de la CT.- Je confirme que quoi qu'il arrive, il n'y a pas de perte de chance. Il y a des traitements disponibles, c'est clair. Après, il y a les histoires de développement concomitant qui m'embêtent toujours. N'est-ce pas injuste de le traiter à la lumière des médicaments qui ont eu un développement concomitant, et qui sont aussi disponibles ? Sachant que si jamais il n'y avait « que lui » on le voudrait, avec son bénéfice en survie globale et son bénéfice très fort dans les critères centrés sur la tumeur.

Mme Chevret, membre de la CT.- Mais si on ne fait que reculer l'évaluation et la réponse au mois de novembre, ce n'est pas horrible non plus.

M. Peron, membre de la CT.- Cela ne me choque pas non plus. Mais est-ce qu'on mettrait un SMR conditionnel jusqu'à novembre ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, on ne peut pas mettre du conditionnel, puisqu'il y a des alternatives.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il y a des alternatives, du coup on fera une évaluation, mais dans l'attente de....

Michel Clanet, le Vice-Président.- Julien, si jamais on met une ASMR IV ou V, et qu'ils ont la survie globale, je crois que ce ne sera pas la peine de demander la réévaluation. Ils la demanderont spontanément. Si par contre, ils n'ont effectivement pas de survie globale, à ce moment-là, le fait que nous l'ayons mis en IV ou V fera qu'on n'aura pas à se repencher sur le sujet tout de suite.

Un intervenant.- C'est bien vu.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick Dufour.

M. Dufour, membre de la CT.- Dans le premier essai ARCHES, j'ai l'impression qu'il y a une hétérogénéité des populations, parce que dans ton rapport, tu dis qu'il y a deux groupes de patients : des patients qui sont métastatiques d'emblée, et d'autres qui ont une forme localisée qui va évoluer vers une phase métastatique. Ce n'est pas le même pronostic pour ces deux populations.

Et la question subsidiaire qui est un peu celle que va poser Serge, c'est la détermination de l'hormonosensibilité chez les patients qui sont métastatiques d'emblée. Ces patients ont-ils d'abord eu une hormonothérapie, ensuite ils ont évolué et on a démarré l'étude ? Ou ont-ils démarré l'étude d'emblée ? C'est une première question.

M. Peron, membre de la CT.- Je réponds directement ou tu veux poser la deuxième ?

M. Dufour, membre de la CT.- La deuxième, c'est un peu dans le même sens. C'est-à-dire qu'il y a des patients, comme tu l'as dit, qui ont été mis sous docétaxel pour six cycles, d'après ce que j'ai compris. Quand on regarde les critères d'inclusion, c'était possible, sous réserve qu'ils ne soient pas évolutifs sous ce traitement. Par définition, ce sont des patients non évolutifs, donc ce n'est pas le même pronostic non plus. Je trouve qu'il y a un mélange dans ces populations, avec des pronostics un peu différents. Je ne sais pas ce que tu en penses.

M. Peron, membre de la CT.- En fait, la définition de l'hormonosensibilité, c'est par exclusion de la résistance à la castration. Dans le sens, où ce qui a guidé la classification, c'était la définition de la résistance à la castration, qui était donc la progression, imagerie, biologique, clinique sous agoniste ou antagoniste de la LHRH, donc sous pression androgénique.

M. Dufour, membre de la CT.- Et métastatique d'emblée avec hormonothérapie.

M. Peron, membre de la CT.- Inaudible 3.40.33 du coup tombe dans la case opposée, qui est la case des dits hormonosensibles. Mais il n'y a pas eu de test d'hormonosensibilité.

M. Dufour, membre de la CT.- D'accord.

M. Peron, membre de la CT.- Ce n'est pas vraiment les mêmes types de définitions dans le cancer du sein, par exemple. On utilise les mêmes termes, mais pour des définitions vraiment différentes.

M. Dufour, membre de la CT.- Je ne pense pas que ces populations aient le même pronostic.

M. Peron, membre de la CT.- Bien sûr que non. Ensuite, même dans les gens qui récidivent après un premier cancer de prostate, ceux qui ont un intervalle libre long, ont un bien meilleur pronostic que ceux qui ont un intervalle libre court.

Après, j'ai presque envie de dire que l'étude qui a été originale, dans le paysage, c'est l'étude LATITUDE, pour l'abiratérone, qui s'est limitée aux maladies d'emblée métastatiques. C'est presqu'elle qui est originale, et toutes les autres définissent, toutes un peu pareil, des patients hormonosensibles. Je dis un peu pareil parce qu'il y a des petites différences pour les gens qui ont eu à la phase localisée de l'hormonothérapie, comme cela existe également, pour les localement avancés. C'est la durée d'intervalle libre nécessaire qui varie un peu selon les études, ce qui fait que ce n'est pas toujours exactement la même définition pour l'hormonosensibilité. Mais à peu de choses près, tout cela se ressemble.

Je dirais que c'est plutôt l'étude LATITUDE qui a été originale en se centrant sur les métastatiques d'emblée. Il y a une diminution qui reste classique, mais qui évidemment mélange des gens dans des situations un peu différentes.

M. Dufour, membre de la CT.- Après, en ce qui concerne le fait que nous n'avons pas de la survie globale, je pense qu'il faudra la survie globale. Mais ce qui serait important également, ce sont des données sur les traitements ultérieurs au moment de la reprise évolutive. Tu as évoqué cela tout à l'heure pour expliquer éventuellement qu'il n'y aurait pas de différence de survie. Si le laboratoire a envie de redéposer un dossier, c'est qu'il doit y avoir une différence, je suppose. Mais nous n'avons aucune donnée sur les traitements ultérieurs à ce stade de la discussion.

M. Peron, membre de la CT.- Non, je n'en ai pas .

M. Dufour, membre de la CT.- Dernière question sur le docétaxel, tu le placerais comment maintenant ? Après les hormonothérapies de nouvelle génération, je suppose, chez un malade métastatique.

M. Peron, membre de la CT.- Pour l'instant, oui, dans l'attente des données de survie globale de l'étude PISTE, avec juste une situation : les maladies vraiment les plus agressives. C'est-à-dire en gros, les gens qui arrivent avec trois fractures, où là le fait d'avoir un effet antitumoral rapide est un enjeu. Ils gardent une indication de chimiothérapie première.

M. Dufour, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Sarah a une précision.

Sarah Koné, pour la HAS.- Non, c'est fait, je suis déjà intervenue.

Pierre Cochat, le Président.- Pardon, j'ai du retard. Serge.

M. Kouzan, membre de la CT.- Je vais commencer par la deuxième partie, le commentaire sur l'ancienneté des données. Je ne voterai pas l'alignement ASMR III parce que ce serait envoyer un message erroné aux industriels. C'est-à-dire qu'en faisant le tiers du boulot, il suffit d'avoir un inaudible 3.4.43.52 sur les autres. Il n'y a aucune raison de ne pas avoir l'entièreté des données.

Simon, ma première question rejoint un peu ce que Patrick avait commencé à élaborer, mais c'est une question de bêtotien. Si je comprends bien ce que Julien disait au début, dans la prostate, l'hormonosensibilité, c'est un peu un genre de définition par défaut. Ce n'est pas comme dans le sain où on a une histo et où on voit des récepteurs positifs. C'est bien ça ? C'est hétérogène. Pourrais-tu le préciser ?

M. Peron, membre de la CT.- La définition de l'hormonosensibilité dans le sein, c'est même au-delà de ça. Parmi les gens qui ont des récepteurs hormonaux, qui ont été exposés à l'hormonothérapie, c'est, en gros, la durée d'efficacité de l'immunothérapie qui fait définir les patients dits hormonosensibles et hormonorésistants.

Là, dans le cancer de la prostate, on considère que tout le monde a des récepteurs aux androgènes. D'ailleurs, il y a un petit pourcentage chez qui ce n'est pas vrai, mais il y en a tellement souvent que l'on considère que tout le monde a des récepteurs aux androgènes. Les gens qui progressent sous hormonothérapie, deviennent hormonorésistants. Tous les autres sont dits hormonosensibles.

Pierre Cochat, le Président.- OK, on va s'en tenir là, parce que le temps passe pas mal. Le Bureau proposait une ASMR IV versus le comparateur de l'étude, dans l'attente des résultats de survie globale avec un SMR important et pas d'ISP. Si vous êtes d'accord avec ça.

M. Peron, membre de la CT.- Oui. Le seul truc qui m'ennuie, c'est que cela revient, à mon sens, à considérer qu'on n'a pas de données de survie globale, sachant qu'il y en a.

Pierre Cochat, le Président.- Elles ne sont pas terribles.

M. Peron, membre de la CT.- Si elles sont équivalentes à celles des autres.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est un IV, ce n'est pas un V.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est un IV, c'est pas mal, je trouve un IV.

M. Peron, membre de la CT.- Oui, c'est acceptable, surtout qu'en pratique la situation où les données sont disponibles dans six jours et on évalue aujourd'hui est authentiquement bizarre, cela me paraît une solution acceptable.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est IV versus comparateur, ou V dans la stratégie ?

Pierre Cochat, le Président.- Ce serait versus comparateur.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, si tu permets juste une petite précision. En termes d'efficacité, c'est un dossier qui est comparable à celui du TAXOTERE. Puisque dans le TAXOTERE, vous aviez deux études, une qui conclut à une OS supérieure, et la deuxième étude était négative pour l'OS et c'était son critère principal. Sur le plan efficacité, on est sur des dossiers qui sont semblables. On a deux études : une qui démontre un gain en OS et pas la deuxième. Et celui-là, c'est pareil.

Sarah Koné, pour la HAS.- La différence, c'est que c'est pour...

Pierre Cochat, le Président.- Tu en ferais un V ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, on avait donné un IV.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il a eu un IV par rapport à la DT seule. C'est la même proposition que le chef de projet voulait confirmer, que c'était logique et cohérent par rapport à ce que vous avez fait pour le TAXOTERE.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un IV par rapport à quoi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Par rapport à la suppression androgénique seule, c'est-à-dire l'ancien traitement qui n'est plus la référence.

M. Peron, membre de la CT.- Si on disait V dans la stratégie incluant les autres hormonothérapies, cela reviendrait presque à mettre un III, vu que les autres ont un III.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est très clair comme ça.

Pierre Cochat, le Président.- On vote.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On vote pour ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous étiez 15 à voter. 15 votes en faveur d'une absence d'ISP, 15 votes pour un SMR important, 14 votes pour une ASMR IV et 1 vote pour une ASMR V.

Sarah Koné, pour la HAS.- On vous propose de l'adopter.

Un chef de projet pour la HAS.- Indique-t-on dans l'avis qu'on le revoit quand on aura les résultats de l'analyse finale ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, on le met.

Sarah Koné, pour la HAS.- On va utiliser la formulation qu'a proposée Michel. On va demander les données de survie globale et les données sur les traitements ultérieurs, comme a demandé,

Patrick. On écrira qu'à la lumière de ces données, on va évaluer l'opportunité ou pas de réévaluer pour ne pas s'enfermer et s'imposer une réévaluation si les données ne sont pas au rendez-vous.

Pierre Cochat, le Président.- On va terminer rapidement parce qu'il n'y aura plus personne. Mais il faut mettre cela absolument. On peut l'adopter sur table aussi peut-être, étant donné le calendrier.

Sarah Koné, pour la HAS.- On voudrait bien.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

PISTE, 11, 13

SIGURE, 11

renomition, 4