



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 avril 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. Examen Extension d'indication FIRMAGON 80-120 mg (CT-19673)

M. COCHAT, Président.- OK, je propose que l'on continue. Il y a un petit changement de programme. On ne va pas faire l'asciminib, mais on va faire FIRMAGON à la place.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Sur FIRMAGON, nous n'avons pas de dépôt pour ce dossier.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci. Présentation par un chef de projet et rapporteur Julien Péron.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription des spécialités FIRMAGON 80 et 120 milligrammes, le dégarelix en poudre et solvant pour solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les extensions d'indications suivantes : le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie, et en traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé.

Le FIRMAGON est un antagoniste des récepteurs de la GnRH. Pour rappel, il a été examiné par la commission en 2009, puis en 2021, dans le traitement du cancer de la prostate avancée, hormonodépendant. La CT a attribué à FIRMAGON un service médical rendu important et une ASMR V dans la stratégie. Dans les extensions d'indications de FIRMAGON qui font l'objet de cette évaluation, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR V dans la stratégie et pas d'ISP comme l'évaluation initiale.

Les données d'efficacité et de tolérance dans l'indication en traitement néoadjuvant, la première partie de l'extension d'indication, reposent principalement sur une étude de non-infériorité. L'étude de Mason, qui a été publiée en 2013, a étudié la non-infériorité de FIRMAGON par rapport à la goséroléline, qui est un agoniste LH-RH en néoadjuvant, en termes de réduction du volume prostatique à 12 semaines de traitement chez des patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou à haut risque.

Dans la deuxième extension d'indication chez les patients qui ont un cancer de la prostate hormonodépendant localisé, à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie. Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec le FIRMAGON pour évaluer son efficacité et sa tolérance, son association à la radiothérapie chez les patients qui ont un cancer localement avancé ou localisé à haut risque. Finalement, les données qui étaient cette indication sont fondées sur différentes études publiées et portant sur l'association de la radiothérapie et la suppression androgénique par les agonistes LH-RH, qui ont montré un bénéfice avec cette association.

Il est à noter également que depuis la publication de l'étude de Bolla M, qui a été publiée en 2002 et qui a démontré un gain en survie globale de l'association goséroléline, qui est l'agoniste LH-RH avec la radiothérapie versus la radiothérapie seule. Les recommandations ont intégré la suppression androgénique par analogue GnRH dans la stratégie de traitement du cancer de

la prostate localement avancé à haut risque ou en association à la radiothérapie. De ce fait, les autres analogues n'ont pas développé d'autres études spécifiques dans cette indication. Voilà en ce qui concerne le contexte.

Je laisse maintenant la parole à notre expert, Docteur Peron.

M. PERON, membre de la CT.- Merci. Pour bien comprendre ce dossier, il faut faire un peu attention à la sémantique des libellés. Le libellé préexistant de l'indication, c'était le cancer de prostate avancé hormonomodépendant, ce qui correspond à une définition au final relativement peu précise, puisqu'il n'y a pas de définition absolument non équivoque de ce qu'est un cancer de la prostate avancé.

Les deux nouvelles indications sont plus précises, c'est le cancer hormonomodépendant localisé à haut risque, localement avancé en néoadjuvant à la radiothérapie, puis pendant la radiothérapie. En réalité, ce n'est pas loin d'être la même indication puisque quand on le commence en néoadjuvant, l'hormonothérapie est toujours continuée pendant la radiothérapie.

Pour comprendre, je vais maintenant décrire les principales implications thérapeutiques dans le cancer de prostate localisé, non métastatique. Il est divisé en classes de risques, bas risque et risque intermédiaire qui d'ailleurs, pour la finesse, est lui-même divisé en deux, et risque élevé. Il y a un score basé sur l'extension tumorale, le score T du TNM, le score de Gleason et le niveau de PSA qui permet de classer les cancers de prostate localisés en termes de niveau de risque. Dans le cancer localisé à bas risque, il n'y a pas d'indication d'hormonothérapie. Les alternatives sont radiothérapie, (*inaudible 1.30.10*), chirurgie.

Dans le cancer à risque intermédiaire, l'utilisation d'une suppression androgénique avant une radiothérapie et pendant la radiothérapie est une des options de traitement. C'est surtout en cas de risque élevé ou de maladie localement avancée, où la radiothérapie associée à une suppression androgénique néoadjuvant, puis poursuivie pendant, puis ensuite dans la situation adjuvante, sur le long terme est le standard thérapeutique. Il y a quelques options thérapeutiques, notamment chirurgicales, qui existent, mais ce n'est pas le vrai standard thérapeutique.

L'intérêt de la suppression androgénique par rapport à la radiothérapie seule a été démontré par plusieurs essais randomisés qui ont démontré un bénéfice en termes de survie globale. De même plusieurs études ont comparé plusieurs durées de traitement d'hormonothérapie. Il est recommandé une poursuite de l'hormonothérapie pendant au moins deux ans. Il y a plusieurs types d'hormonothérapie, principalement divisés en deux, les agonistes de la LH-RH, les antagonistes de la LH-RH. Le principal intérêt des antagonistes par rapport aux agonistes, c'est d'éviter l'effet *flare-up* initial, un effet initial de stimulation des cellules du cancer de la prostate avant un effet suppresseur. C'est ce qui est décrit avec les agonistes de la LH-RH. Un effet *flare-up*, c'est-à-dire qu'on commence par stimuler les cellules du cancer de la prostate. Ensuite, il y a un effet freinatrice. Cet effet *flare-up* n'est pas présent de façon logique avec les antagonistes de la LH-RH.

En pratique, l'extension d'indications que vous sollicitez peut être considérée comme une mise en conformité par rapport aux recommandations d'utilisation qui ne font pas au

consensus, qui ne font pas nécessairement la différence. Il faut voir que le fait d'éviter l'effet *flare-up* est tout de même une préoccupation qui est avant tout présente lors de la prise en charge des cancers de la prostate métastatique. On pourrait l'imaginer également comme une considération à prendre en compte en cas de cancer localisé, mais symptomatique, avec crise de compression ou chose comme cela. Mais c'est tout de même avant tout une problématique de la phase métastatique.

Néanmoins, pour ce qui nous préoccupe ici, la question est d'évaluer le niveau de preuve de dégarélix spécifiquement dans l'indication du cancer de la prostate localisé, et notamment par rapport aux agonistes de la LH-RH.

Les données dont on va discuter, ce sont des données qui ont déjà été évaluées par la commission transparence, mais il n'y a pas de nouvelle étude qui justifie cette nouvelle indication. L'étude princeps du dégarélix, c'est l'étude CS21. C'est une étude randomisée, de non-infériorité qui a comparé le dégarélix à la leuprolide, et qui a démontré la non-infériorité en termes de suppression androgénique efficace. En gros, le critère de jugement, c'était le niveau de testostéronémie chez des patients traités par l'un ou l'autre des traitements.

Dans cette étude en critères secondaires, ont été décrites les courbes de survie globale et de survie sans progression, qui avaient l'air d'aller vers la non-infériorité, même s'il n'y avait pas de contrôle du risque alpha pour ces analyses qui sont des analyses secondaires. Il y a des données de méta-analyses qui ont été publiées en 2020, qui incluaient tous les essais randomisant le FIRMAGON, un agoniste de la LH-RH. Il y a plusieurs agonistes de la LH-RH. Cela va également dans le sens d'une non-infériorité en termes de survie sans progression PSA et de non-infériorité en termes de survie globale. On peut constater que la survie globale est même supérieure dans le bras dégarélix, mais avec un niveau de démonstration qui est relativement faible. On peut probablement accepter la non-infériorité.

Il y a eu une étude de non-infériorité spécifique en situation néoadjuvante du cancer de la prostate localisé, publiée en 2013 par Mason. La situation néoadjuvante était intéressante, et comme encore une fois, le but des antagonistes de LH-RH est d'éviter l'effet *flare-up*, c'est intéressant de regarder l'évolution du volume prostatique en situation néadjuvante, sous agoniste, *versus* sous antagoniste LH-RH. Ce qui était comparé, ce n'était pas antagoniste *versus* agoniste, c'est antagoniste *versus* blocage androgénique complet qui était l'association d'un agoniste LH-RH plus un anti-androgène périphérique, le bicalutamide. Il y avait une non-infériorité du dégarélix par rapport au blocage androgénique complet en termes de variation du volume du cancer de la prostate. Sachant que les marges choisies étaient importantes pour la non-infériorité, mais numériquement, les résultats étaient absolument comparables.

Dans cette étude, il y avait également un score de symptômes qui était numériquement en faveur du dégarélix, mais c'était des analyses exploratoires, donc on peut considérer qu'il n'y a pas non plus de démonstration formelle de bénéfices en termes de symptômes d'une stratégie par rapport à l'autre.

Les deux stratégies semblent à peu près équivalentes en termes d'efficacité de la suppression androgénique, ce qui est le but et des effets bénéfiques de la suppression androgénique. Ce qui est intéressant, c'est évidemment de regarder la tolérance. Au niveau tolérance, clairement, il y a un inconvénient au dégarélix, qui est retrouvé dans les études, mais qui est

parfaitement connu. Ce sont des injections mensuelles, là où avec les agonistes de la LH-RH, il peut y avoir des administrations plus éloignées. Les injections provoquent une douleur et un érythème local. Il y a une forme de pénibilité des injections, quand on le compare avec les agonistes LH-RH.

Pour les effets secondaires, on retrouve des effets cardiovasculaires et des événements osseux liés à l'ostéoporose, conséquence directe de la suppression androgénique, qui ont plutôt été décrits comme moins fréquents, dans la méta-analyse d'Abufaraj publiée en 2020 dont j'ai déjà parlé. La démonstration de la plus faible incidence des événements cardiovasculaires n'est pas non plus formellement démontrée. Elle est évoquée.

Une étude randomisée a été montée, PRONOUNCE CVOT, qui a essayé justement de démontrer qu'il y avait une moindre toxicité en termes de risque d'événements cardiovasculaires, des antagonismes et du dégarélix par rapport à un agoniste LH-RH, le leuprolide. Néanmoins, cette étude n'a pas pu conclure. Elle s'est terminée précocement, faute d'inclusion. Il y a tout de même eu 545 malades inclus, et il n'y avait aucune différence numérique en termes de risque d'événements cardiovasculaires.

Au total de ce dossier, et encore une fois sans réellement de nouvelles données, il n'y a pas vraiment de nouvelle information concernant le FIRMAGON. L'extension d'AMM correspond aux recommandations de pratiques cliniques. Il est important de noter que les patients avec maladie, du cancer de la prostate, localisé ou localement avancé, étaient représentés dans l'étude pivotale du FIRMAGON. C'est-à-dire qu'il n'y avait pas nécessairement de logique à les exclure de l'indication initiale. Il y avait 30 % d'engros de cancers de la prostate localisés et 30 % de cancers de la prostate localement avancés dans l'étude initiale de non-infériorité du FIRMAGON. Il n'y a pas d'arguments solides pouvant amener à privilégier le FIRMAGON par rapport aux agonistes de la GnRH, surtout dans les situations où le risque de l'effet *flare-up* est plus modeste qu'en situation métastatique.

Mais il n'y a pas non plus, à mon sens, d'argument permettant de douter de la non-infériorité de ce traitement. Il me semble personnellement légitime d'aligner les deux nouvelles indications sur l'évaluation antérieure, ce qui correspond à un SMR important et ASMR V.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Il y a une question de Christophe Lega.

M. LEGA, membre de la CT. - Merci pour ces analyses. Julien, peux-tu nous dire ? Ce qui avait conduit au design de non-infériorité. Etait-ce juste pour positionner le produit par rapport aux autres ? Ou préjugeaient-ils d'une toxicité qui soit moindre, même si cela n'a pas été démontré ?

M. PERON, membre de la CT. - C'est il y a longtemps. Je pense qu'à ce moment-là, l'indication principale qui était visée, c'était la prévention de l'effet *flare-up* qui est une vraie réalité. En pratique, et en prévention de l'effet *flare-up* qui est moins, voire pas un enjeu en situation de maladie localisée, il est très clair qu'en situation de maladie localisée, il est et il sera peu utilisé du fait de la pénibilité supérieure, du mode d'administration par rapport aux agonistes de la LH-RH. Mais c'est vrai qu'il est utilisé parfois, notamment en cas de non-efficacité des agonistes LH-RH, sur la testostéronémie, sur l'efficacité de la suppression. Il peut être utilisé en rotation pour réussir à atteindre la suppression androgénique lorsque celle-ci n'est pas

atteinte. Je ne vois pas d'arguments nouveaux qui puissent conduire à privilégier l'antagoniste par rapport aux agonistes en situation de maladie localisée.

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

M. COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet.

M. CLANET, Vice-Président.- J'ai lu récemment que parmi les effets indésirables des suppresseurs androgéniques, il y a l'augmentation du risque des maladies neurodégénératives. En particulier, il y a eu un risque multiplié par huit d'avoir une sclérose latérale amyotrophique. Es-tu informé de ces effets indésirables ?

M. PERON, membre de la CT.- Pour la sclérose latérale amyotrophique Non, je ne le savais pas. Après, je ne suis pas personnellement prescripteur de ces hormonothérapies chez l'homme. Néanmoins, l'effet sur la cognition et le ralentissement psychomoteurs, etc. est par contre clair, et décrit. Mais c'est un effet global, des suppressions androgéniques. Je ne savais pas pour la sclérose latérale amyotrophique.

M. COCHAT, Président.- En question annexe Michel, voit-on beaucoup de SLA induites par des médicaments ? Je n'avais pas cette notion du tout.

M. CLANET, Vice-Président.- Non, par les médicaments, pas à ma connaissance d'autres médicaments. J'ai été surpris. C'est un papier que j'ai vu, et que je vais revoir plus en détail parce que je crois que je l'ai lu hier dans les dépêches APM, mais j'ai été surpris du niveau de risque. Mais cela reste faible.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste discuter d'un point que j'ai discuté avec Clara Locher. Elle ne pouvait pas être là ce matin, mais elle voulait discuter d'un point sur la non-infériorité qui est basée sur un critère de substitution. Elle se demandait si ce critère de substitution est validé ou pas. Quel serait l'effet attendu de cette perte d'efficacité sur le volume prostatique tumoral, qui jusqu'à dix points sur un critère clinique d'intérêt ? Je voulais voir avec Julien ce qu'il en pense.

M. PERON, membre de la CT.- C'est sûr que si l'on devait se contenter comme niveau de démonstration de l'étude réalisée en situation néoadjuvante, on aurait très peur de la marge de non-infériorité choisie. Mais pour être tout à fait honnête, même si cette étude n'existe pas, ne serait-ce qu'avec les données de l'étude princeps qui incluait tous les malades métastatiques localisés localement avancés la CS21, la non-infériorité est pour moi bien démontrée, globalement, en termes de suppression androgénique, c'est le but. L'effet des hormonothérapies ne passe que par la suppression androgénique.

On sait bien par exemple que, quand elle n'est pas obtenue, parce qu'il y a des échecs à la suppression androgénique, quel que soit le traitement, d'ailleurs, c'est là et on voit bien en phase métastatique, où l'on voit une progression de la maladie cancéreuse. Je suis parfaitement d'accord sur le fait que s'il n'y avait que cette étude néoadjuvante, la marge de non-infériorité est affolante.

M. COCHAT, Président.- OK. On se proposait de suivre la conclusion de Julien et de rester sur un alignement important - V, essentiellement basé sur une démonstration de non-infériorité. Je vous propose de voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant le SMR, nous avons 19 voix pour un SMR important et nous avons 19 voix pour une ASMR V.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

M. LACOIN, membre de la CT.- Puis-je en profiter pour poser une question à Julian. Je suis surpris, dans le produit précédent, sur la durée des études dans le cancer de la prostate qui nous a été montrée. Ce n'est pas une question, et je ne remets pas en cause mon vote. Je suis surpris par la durée des études qui sont à un an. Je suis surpris que, dans une pathologie comme le cancer de la prostate, on n'ait pas des études qui soient sur une durée plus longue.

M. PERON, membre de la CT.- C'est vrai. Disons que c'est la démonstration qui est bien faite, c'est celle sur l'efficacité, sur un critère intermédiaire, qui est la suppression de (*inaudible 1.47.56*). Après, il y a eu des études un peu plus long terme, exploratoires sur la survie sans progression, la survie globale. Tout cela est exploratoire mais ces critères de jugement principaux sont sur la suppression androgénique, ou la variation du volume de prostate en situation néoadjuvante, qui est tellement (*inaudible 1.48.24*). Je pense que c'est plutôt parce qu'ils se sont positionnés pour dire (*inaudible 1.48.30*). Nous aussi on arrive à atteindre, avec un mécanisme différent, une bonne suppression androgénique. Peut-être qu'un développement actuel d'un médicament avec les standards actuels serait complètement différent.