



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 2023

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.

Seul l'avis d'

1. XTANDI - Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à XTANDI, avec Clémence et Julien comme rapporteurs.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd’hui, vous examinez une demande de réévaluation pour la spécialité XTANDI, enzalutamide 40 milligrammes en comprimé pelliculé. Il s’agit d’un anti-androgène actuellement inscrit sur les deux listes, ville et hôpital.

XTANDI a obtenu son AMM centralisée le 30 avril 2021 dans l’indication du traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique. Dans le cadre de cette demande de réévaluation, le laboratoire revendique un SMR de niveau important, une ASMR de niveau III versus l’ADT seule et pas d’intérêt de santé publique.

Concernant la stratégie, je vais vous faire un petit rappel puis je laisserai notre experte, Madame Basse, revenir en détail sur cette partie. Dans le traitement de première ligne métastatique de l’adénocarcinome de la prostate hormonosensible, le traitement repose sur un traitement par suppression androgénique en association soit à une hormonothérapie de nouvelle génération, à savoir l’acétate d’abiraterone (ZYTIGA), l’apalutamide (ERLEADA) ou l’enzalutamide, sur lequel je vais revenir dans les prochaines slides, soit au docétaxel (TAXOTERE). Ce sont des stratégies qui ont démontré un gain de survie globale par rapport à l’ADT seule et qui ont également été évaluées précédemment par la commission.

Pour rappel, la spécialité XTANDI a été examinée le 21 juillet 2021 dans l’indication faisant l’objet de la demande de réévaluation. L’évaluation principale reposait sur deux études, ARCHES et ENZAMET. L’étude ARCHES est une étude de phase 3 randomisée en double aveugle ayant inclus 1 150 patients.

Après un suivi médian de 14,4 mois, XTANDI en association à l’ADT a démontré une supériorité versus le placebo en association à l’ADT sur la survie sans progression radiologique qui était le critère de jugement principal. La médiane n’était pas atteinte dans le groupe enzalutamide en association à l’ADT et elle était de 19 mois dans le groupe comparé. Il est à noter que les résultats étaient immatures pour la survie globale, qui était le critère de jugement secondaire hiérarchisé, lors de cette analyse intermédiaire. Elle était donc non significative.

De l’autre côté, l’étude ENZAMET est une étude randomisée en ouvert ayant inclus 1 129 patients. Après un suivi médian de 33,8 mois, l’enzalutamide en association à l’ADT a démontré sa supériorité en termes de survie globale comparé au blocage androgénique complet en association à l’ADT. La médiane n’était atteinte dans aucun des groupes comparés.

Il est également à noter que la commission avait des incertitudes liées à la non-disponibilité des résultats de l’analyse finale de la survie globale dans l’étude ARCHES et souhaitait être destinataire de ces résultats dès leur disponibilité, ainsi que des résultats des traitements ultérieurs reçus par les patients dans cette étude. La commission de la transparence a donc octroyé un SMR important et une ASMR de niveau IV par rapport à l’ADT et pas d’ISP.

Aujourd’hui, le laboratoire dépose donc un nouveau dossier sur la base de nouvelles données, de l’analyse finale de la survie globale, donc le critère de jugement secondaire hiérarchisé, après un suivi médian de 44,6 mois. Il est à noter dans cette étude qu’après la démonstration de la supériorité en termes de survie sans progression radiologique, qui est le critère de jugement principal, une levée de l’aveugle a été réalisée et un cross-over a été autorisé pour les patients du groupe comparateur.

En ce qui concerne les résultats, ils ont démontré la supériorité de l’enzalutamide en association à l’ADT sur la survie globale comparé au placebo en association à l’ADT. La médiane n’était atteinte dans aucun des groupes comparés. Les résultats de la qualité de vie n’étaient pas significatifs lors de cette analyse finale. En ce qui concerne les traitements ultérieurs reçus par les patients, environ 23 % des patients du groupe traitement versus 38 % des patients du groupe comparé ont reçu au moins un traitement ultérieur. Il s’agissait principalement du docétaxel.

Concernant la tolérance à long terme, le pourcentage des effets indésirables de grade 3 ou supérieur était de 41 % dans le groupe enzalutamide en association à l’ADT versus 29 % dans le groupe placebo en association à l’ADT. Il s’agissait principalement de l’hypertension, de la progression d’un néoplasme malin et de l’asthénie. Le pourcentage de décès après la survenue d’un effet indésirable était de 5 % dans le groupe traitement versus 2 % dans le groupe comparateur. Aucun décès n’a été considéré lié au traitement dans le groupe enzalutamide.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l’expertise du Docteur Julien Péron, qui nous a envoyé son rapport écrit mais qui ne pourra pas être présent aujourd’hui. Nous avons également sollicité l’expertise du Docteur Basse. Je la remercie et je lui laisse maintenant la parole.

Clémence Basse, membre de la CT – Merci pour cette présentation. Julien avait travaillé sur ce dossier et nous avons échangé ensemble. Il est absent aujourd’hui. Je vais surtout vous faire un retour un peu groupé.

Tout d’abord, pour recadrer un peu les choses, le cancer de la prostate représente un quart des cancers masculins. C’est rare avant 50 ans, mais son incidence augmente progressivement avec l’âge. C’est un cancer de bon, voire de très bon pronostic tous stades confondus. À 5 ans, le taux de survie du cancer de la prostate est à 95 %. En médecine, on dit souvent qu’à 70 ans, 70 % des hommes ont un cancer de la prostate et qu’ils décéderont probablement d’autre chose.

Cependant, il est fréquent d’avoir des stades très localisés, mais au stade métastatique cela devient une maladie grave avec une médiane de survie globale inférieure à 3 ans. A 5 ans, le taux de survie est de 30 % au stade métastatique. Malgré tout, un cancer de la prostate métastatique est donc de moins bon pronostic que tous les stades localisés que l’on peut voir.

Il y a des options thérapeutiques au stade métastatique. Il faut savoir qu’il y a une phase où le patient est hormonosensible au début de la prise en charge, et puis finalement la maladie évolue vers une phase d’hormonorésistance. C’est souvent un cancer qui est diagnostiqué chez les gens âgés. Il n’existe pas de dépistage de masse pour cette pathologie.

Je vous montre maintenant les traitements qui existent. Ici, nous sommes donc en phase hormonosensible. Nous avons un patient qui a un cancer de la prostate métastatique, donc de plus mauvais pronostic que les stades localisés. Quelles sont les options thérapeutiques ? En première ligne, le patient a un cancer de la prostate hormonosensible, on lui donne une castration androgénique.

Qu'est-ce que la castration ? C'est le fait de donner des analogues de la GnRH ou de la LH-RH. On se dit qu'en diminuant le taux de testostérone, on peut limiter l'action hormonale du cancer de la prostate, qui se développe sous imprégnation hormonale. Tous les patients vont avoir cette castration androgénique. C'est obligatoire au stade métastatique et ce sera obligatoire jusqu'à la fin de la vie du patient, peu importe les différentes lignes que l'on propose. Ils ont tous, en première ligne métastatique, une castration androgénique.

Ensuite, on parle de trithérapie. On propose donc cette castration, les fameux ADT, puis on peut proposer une chimiothérapie avec six cycles de docétaxel. Cela peut être relativement lourd à supporter. Le TAXOTERE, donc docétaxel, est une thérapie adjuvante qui peut entraîner une toxicité hématologique, mais si le patient est en état, on lui propose ces six cycles. Il est recommandé de proposer en association — cela fait donc une trithérapie — la castration androgénique, la chimiothérapie et une hormonothérapie de nouvelle génération parmi abiraterone, enzalutamide et apalutamide. La molécule que nous évaluons aujourd'hui est l'enzalutamide.

Chez ce patient qui est hormonosensible en première ligne métastatique de cancer de la prostate, on lui propose obligatoirement la castration androgénique mais il est aussi possible de ne pas proposer de chimiothérapie par docétaxel parce qu'on se dit qu'on le garde pour plus tard, ou qu'il est trop fatigué, ou que l'on veut faire simple, ou parce que la pathologie reste relativement limitée et qu'on trouve trop lourd de faire cette trithérapie dès le début parce qu'il a quelques sites métastatiques de faible taille, une faible masse tumorale. On peut donc faire la castration androgénique — obligatoire, encore une fois — plus l'hormonothérapie de nouvelle génération, soit abiraterone, soit enzalutamide, soit apalutamide. C'est cela, aujourd'hui, la prise en charge. Lorsque la maladie est relativement localisée alors qu'elle est métastatique on peut faire plus ou moins la radiothérapie mais ce n'est pas la question aujourd'hui.

Ce qu'il faut comprendre, c'est que l'enzalutamide, donc la molécule du jour, pour laquelle l'indication de l'AMM est « en association à l'ADT en première ligne métastatique chez les patients qui ont un cancer de la prostate hormonosensible », est un dossier que nous réévaluons. Ce dossier avait été discuté en juillet 2021. Je vais vous redire ce qui avait été vu en juillet 2021 mais avant, cela je voulais vous redonner les comparateurs.

Le TAXOTERE, ici en première ligne métastatique, a été discuté dans cette indication à la CT en juillet 2020, donc encore plus tôt, il y a quasiment trois ans. Il avait eu un SMR important et une ASMR IV parce que la chimiothérapie par docétaxel, associée à la castration androgénique que l'on met toujours, faisait mieux que la castration androgénique seule. C'était des données de survie globale.

Ensuite, l'acétate d'abiraterone, une hormonothérapie de nouvelle génération, en sachant que ces molécules ont des développements relativement concomitants, avait montré en 2018

avec les études LATITUDE et STAMPEDE qu'associé à la castration androgénique versus la castration androgénique seule en première ligne métastatique chez les patients hormonosensibles qui ont un cancer de la prostate, il y avait des données de survie globale statistiquement significatives.

L'apalutamide a été aussi évaluée en juin 2020, en sachant que les développements vraiment concomitants étaient enzalutamide et apalutamide. C'est pareil, l'essai TITAN de phase 3 avait montré qu'entre l'apalutamide + castration androgénique et apalutamide + placebo, on avait un bénéfice de survie globale. Toutes ces molécules sont donc encouragées pour être mises soit en bithérapie avec l'ADT soit en trithérapie avec la chimiothérapie.

C'était pour vous redonner un peu le contexte.

Je reviens maintenant sur les notes. Le docétaxel date de 2020, c'est un peu plus vieux, il avait eu un SMR important et une ASMR IV. L'abiraterone avait eu un SMR important et une ASMR III. L'apalutamide avait eu un SMR important et une ASMR III.

Finalement, nous avons les deux hormonothérapies de nouvelle génération, en dehors de celle que nous évaluons aujourd'hui, qui avaient eu un SMR important et une ASMR III sur des données de survie globale statistiquement significatives.

Maintenant, nous arrivons à notre molécule qui est l'enzalutamide. Je vais vous partager les courbes et je prends le rapport de Julien. Nous arrivons à l'essai ARCHES. L'essai ARCHES proposait de randomiser l'enzalutamide, cette hormonothérapie de nouvelle génération, qui a du coup pour comparateur l'abiraterone et l'apalutamide. C'était enzalutamide + ADT versus ADT + placebo chez les patients métastatiques d'un cancer de la prostate hormonosensible.

Ce dossier avait été évalué en juillet 2021. Il y avait des données de survie sans progression radiologique qui étaient, après 14 mois de suivi, statistiquement significatives. C'était le critère de jugement principal. La chimiothérapie par docétaxel était autorisée plus ou moins, donc cela se présentait en bithérapie ou en trithérapie en première ligne.

Dans le contexte, à l'époque, les données pour le critère de jugement secondaire qui était la survie globale ne sortaient pas. Les données étaient immatures à l'époque et la commission de la transparence, en sachant qu'il y avait des données de survie sans progression radiologique sur le critère de jugement principal qui étaient très encourageantes, mais que les données de survie globale étaient immatures, avait donc décidé de donner un SMR important mais une ASMR IV, donc une note un peu moins bonne que les deux autres molécules d'hormonothérapie de nouvelle génération que sont l'abiraterone et l'apalutamide qui, elles, avaient eu une ASMR III étant donné les données de survie globale qui avaient été prouvées.

Aujourd'hui, nous sommes à 45 mois de suivi. C'est l'une des études qui ont le plus de suivi dans cette population parce qu'ils ont voulu avoir des données de survie globale matures, et c'est avec ces données de survie globale matures que le laboratoire revient, c'est-à-dire les données de survie globale de l'étude ARCHES. C'est ce que je veux vous montrer. Après 45 mois de suivi, dans le groupe enzalutamide + ADT versus placebo + ADT, la médiane de survie globale n'est pas atteinte dans les deux groupes. Cependant, comme cela a été montré,

il y a un gain significatif en survie globale qui a été montré statistiquement même si la médiane de survie n'est pas atteinte. C'était aussi encourageant.

Je vais vous montrer le tableau que Julien a fait et qui résume un peu la problématique actuelle. Aujourd'hui, en première ligne métastatique du cancer de la prostate hormonosensible chez nos patients, nous avons l'ADT — castration androgénique — obligatoire, le docétaxel qu'on met plus ou moins, mais surtout une hormonothérapie de nouvelle génération. L'abiraterone, avec l'essai LATITUDE, avec un suivi médian de 30 mois avait montré un effet positif de la survie sans progression et de la survie globale. Je répète qu'ils ont donc eu un SMR important et une ASMR III.

L'apalutamide, molécule de développement concomitante avec l'essai TITAN avait, de même, permis de montrer un bénéfice en survie sans progression radiologique et en survie globale. Il y avait un suivi médian un peu plus court, de 23 mois, et il y avait donc eu l'obtention, en juin 2020, d'un SMR important et d'une ASMR III. Dans ces deux études, il y avait eu des données de qualité de vie qui sortaient. Elles étaient exploratoires, mais elles montraient un bénéfice en qualité de vie pour ces deux molécules.

Aujourd'hui, le laboratoire revient avec les données matures de survie globale de l'essai ARCHES pour l'enzalutamide, avec un suivi médian de 45 mois, donc le plus long suivi médian, avec un effet positif sur la survie sans progression qui avait déjà été montré en juillet 2021. C'est pour cela que la molécule avait eu un SMR important et une ASMR IV à l'époque. Aujourd'hui, le laboratoire demande un alignement sur les deux autres molécules « comparables » pour une ASMR III. Les données de survie globale sont cette fois positives avec ce long suivi.

Il y a deux études de l'enzalutamide, mais je voulais surtout parler d'ARCHES parce que c'est dans cette indication de l'AMM que la question est posée aujourd'hui. Malgré tout il y a une autre étude qui s'appelle ENZAMET, qui proposait l'enzalutamide, cette hormonothérapie de troisième génération, cette fois avec un blocage androgénique un peu plus complet. C'était associé à une lourde hormonothérapie et elle montrait aussi un bénéfice en survie sans progression et en survie globale.

En tout cas, ce que nous attendions aujourd'hui du laboratoire, c'était de savoir si, oui ou non, il avait aussi des données significatives en survie globale, comme les différentes études. À l'époque, en juillet 2021, nous ne les avions pas. Je pense que le laboratoire nous repropose aujourd'hui ce dossier avec des données de survie globale qui sont satisfaisantes. Malgré tout, nous pouvons noter que les études de qualité de vie ont été faites avec l'enzalutamide, et même si c'était des données exploratoires, en tout cas elles ne sortent pas de façon positive. Ce ne veut pas dire qu'il y a une moindre qualité de vie, mais en tout cas ces données ne sortent ni de façon favorable, ni de façon défavorable.

Je ne vous ai pas vraiment parlé des toxicités. Sur les toxicités de grade 3 ou plus attendues dans ces molécules, il n'y a pas vraiment de différence. C'est souvent de l'hypertension, du cholestérol. Maintenant, que faisons-nous en pratique clinique ? Nous avons le choix entre les trois. En première ligne métastatique hormonosensible du cancer de la prostate, je mets ma castration androgénique, plus ou moins ma chimiothérapie, mais surtout je veux mettre mon hormonothérapie de nouvelle génération. Entre apalutamide, abiraterone ou enzalutamide,

on ne sait pas, on a le choix entre ces trois molécules. En pratique, cela dépend un peu des habitudes mais il n'y a pas de molécule privilégiée plus qu'une autre et on a accès aux trois molécules.

En tout cas, nos propositions avec Julien Peron étaient les suivantes, mais nous pouvons bien sûr discuter. Pour nous, au vu des données de survie globale de l'étude ARCHES avec un suivi de 45 mois prolongé, avec le fait qu'il y ait des données de survie globale qui sortent positivement, nous ne voyions pas vraiment pourquoi on n'alignerait pas l'ASMR sur le même niveau que les molécules concurrentes. Nous étions donc plutôt favorables à proposer un SMR important et une ASMR III, sans ISP dans ce cas-là.

Je crois que j'ai résumé à peu près ce que je voulais vous dire.

Pierre Cochat, Président.- C'est parfait. Merci beaucoup, Clémence. Nous avons une première question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci pour cette belle et claire présentation et mise au point sur le cancer de la prostate métastatique. J'avais une question à propos du docétaxel. Est-ce que dans l'étude ARCHES les patients sous docétaxel avaient été stratifiés ? Ma deuxième question concerne la diapositive de la présentation qui avait été faite. On a l'impression qu'il y a des patients qui ont eu docétaxel après l'introduction du médicament. Cela a-t-il un impact ou non ? Que faut-il en penser ?

Clémence Basse, membre de la CT.- En effet, en pratique, on peut faire la chimiothérapie avant, de façon concomitante ou après. On peut faire les deux. Pour moi, cela n'a pas d'impact. En pratique, on le fait dans ce sens-là, cela dépend un peu de l'état dans lequel est le patient. On attend parfois un peu qu'il y ait un effet de l'hormonothérapie pour pouvoir derrière faire la chimiothérapie. Je ne sais pas si les personnes du SEM veulent intervenir, mais pour moi cela n'a pas d'impact et la chimiothérapie peut être soit non faite, soit faite avant, soit concomitante, soit après.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ma question est de savoir si les deux groupes avaient le même pourcentage et si c'était stratifié sur le docétaxel. C'est difficile de le stratifier si on le met après que le patient ait été randomisé.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons une réponse pour le SEM.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils ont effectivement stratifié sur le docétaxel. La majorité des patients dans les deux groupes ont reçu antérieurement le docétaxel. Environ 7 % à 10 % des patients n'ont pas reçu de docétaxel antérieurement.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Sur la diapositive de votre présentation, n'y en avait-il pas qui l'avaient eu après ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, certains l'ont eu après aussi. Cela dépend des patients. Certains patients l'ont eu antérieurement et d'autres l'ont eu après.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ne pensez-vous pas que ces patients qui l'ont eu après peuvent biaiser un peu le résultat de ceux qui l'ont eu ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était 8 % à 12 % qui l'ont eu après, et la majorité l'a eu avant. Je pense que c'était des patients qui ne l'ont pas eu avant, et ils ont tenté la stratégie docétaxel après XTANDI.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Manifestement je ne suis pas très clair, mais ce n'est pas grave.

Clémence Basse, membre de la CT.- Si, je comprends ta question. Dans la pratique, on fait la chimiothérapie plutôt avant en général, c'est vrai. On aime bien attaquer « fort » surtout que les essais de chimiothérapie avec docétaxel avaient montré que le commencer plutôt un avance était mieux que de le faire un peu plus tard. Il faut savoir que ce sont 6 cycles, donc cela dure 4 ou 5 mois et derrière, c'est surtout la maintenance avec l'hormonothérapie de nouvelle génération qui est importante. C'est surtout cela qu'il faut comprendre dans la stratégie thérapeutique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Après, il faut noter qu'il y avait un développement concomitant entre toutes les hormonothérapies de nouvelle génération. On peut donc imaginer qu'avant XTANDI, il n'y avait que le docétaxel de disponible donc les patients étaient sous docétaxel dans un premier temps. Après, ils ont été inclus dans les essais cliniques des différentes hormonothérapies. C'est pour cela que la majorité l'a eu avant. Là, comme le montre la diapositive, il y en a 8 % à 12 % qui l'ont eu après.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je répète. Est-ce que cela ne peut pas avoir biaisé les résultats ?

Pierre Cochat, Président.- Je pense que si, et je ne comprends pas pourquoi ils l'ont eu après non plus. Quel est l'argumentaire d'après toi, Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- En pratique, dans quel cas commence-t-on une chimiothérapie après ? C'est si on n'est pas sûr que le patient puisse tolérer une chimiothérapie. On commence donc par la castration androgénique, puis l'hormonothérapie. Commencer après, c'est rarement 6 mois après. On va le commencer dans les 3 mois après avoir commencé l'hormonothérapie, pour voir comment il tolère, et après on commence.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Clémence, ils sont déjà randomisés à ce moment-là.

Clémence Basse, membre de la CT.- Tu parles dans l'étude ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui, dans l'étude ils sont déjà randomisés donc ils sont randomisés dans la stratification de ceux qui ne l'ont pas eu. Si en plus on l'a mis après parce qu'ils se sont aggravés, dans le cadre de la survie sans progression, normalement, ces patients sont censurés. Que fait-on ensuite de ces patients qui sont censurés sur la survie globale ? Les suit-on quand même ? Je ne sais pas.

Clémence Basse, membre de la CT.- Il faudrait peut-être juste voir à quel délai le TAXOTERE a été initié par rapport au début de l'étude. C'est peut-être plutôt cela qui me paraît important. A-t-on attendu 6 ou 8 mois ? En général, en pratique, soit on fait les trois d'emblée, soit on fait une bithérapie et on met le docétaxel. En général, on prévoit de faire la chimiothérapie,

on n'attend pas forcément que le patient progresse, sinon il serait considéré « en progression ». Je suis d'accord avec ce que tu dis.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Clémence. Je suis frappé par la belle homogénéité pour les trois molécules des hazard ratios, qui sont aux alentours de 0,66. Atteint-on un genre de plateau de cette stratégie ? Y a-t-il des critères prédictifs d'efficience ou pas ?

J'avais remarqué que l'avantage de survie survenait en dépit d'un cross-over de 30 %. Il y a des fois où en dépit d'un cross-over on a un maintien d'un avantage de survie, et parfois, dans un même niveau de cross-over, il n'y a pas d'avantage de survie. C'est une question un peu générique de méthodologie. Y a-t-il des moyens d'estimer, de calculer de combien le cross-over diminue l'efficacité ? C'est peut-être plutôt une question pour les méthodologues.

Clémence Basse, membre de la CT.- Pour la première partie de la question, oui, il y a un plateau, tu as tout à fait raison. Les courbes, c'était surtout cela. Le fait de faire cette maintenance par hormonothérapie de nouvelle génération, bien sûr, en phase hormonosensible, chimiothérapie ou pas chimiothérapie, cela contrôle les patients, cela contrôle la posologie.

C'est-à-dire que dans la PFS radiologique, il y a un vrai plateau dans ceux qui ont l'enzalutamide et c'est cela, la phase hormonosensible. Lorsque les patients ensuite vont commencer à progresser alors qu'ils sont sous hormonothérapie, alors qu'ils sont sous castration androgénique avec un taux de testostérone abaissé parce que la castration fonctionne bien, et si, malgré tout, la maladie progresse ou le PSA augmente, cela veut dire que sous castration et sous hormonothérapie, ils ont un PSA qui augmente, ils ont une tumeur qui augmente donc ils deviennent hormonorésistants.

Là c'est la deuxième phase de la maladie où cela devient encore un peu plus sévère, nous aurons un dossier dans la journée pour cette phase-là.

Il y a donc bien un plateau plus ou moins long. Cela peut durer plusieurs années. Les patients sont hormonosensibles et donc répondent bien à l'hormonothérapie + castration androgénique et il y a un moment où la maladie évolue toujours vers une résistance à l'hormonothérapie, à la castration, et là il faut changer de traitement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- N'avons-nous pas de marqueur de cette modification d'hormonosensible à hormonorésistant ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Si, tout cela est bien classifié. Il faut être sûr que le patient est bien castré, donc que le taux de testostérone soit effondré. Ils sont sous hormonothérapie, OK. Qu'est-ce que le marqueur du fait qu'il va devenir hormonorésistant ? C'est soit que la maladie progresse malgré tout cela, soit que son taux de PSA augmente. Normalement, le taux de PSA doit être bien contrôlé. Après, ils le font plusieurs fois, deux fois de suite, etc., il faut une certaine élévation, mais tout cela est très codifié.

Lorsque le patient devient résistant, on change de traitement. On passe à un autre type de chimiothérapie. On ne switche pas vraiment entre hormonothérapies de nouvelle génération,

mais si on se rend compte que cela ne marche pas très bien, on change. Ce ne sont pas les patients d'intérêt aujourd'hui, en tout cas.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Concernant la question de ceux qui ont reçu du TAXOTERE après, en fait, comme c'était une étude randomisée, je viens de regarder dans les tableaux, il me semble qu'il y a environ 10 % des patients qui ont reçu du TAXOTERE après, mais dans les deux groupes, donc je ne pense pas que cela biaise beaucoup les résultats.

Pierre Cochat, Président.- Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste faire une remarque sur le plateau. À mon avis le plateau est essentiellement lié au suivi des malades. Ce que vous ne réalisez pas, c'est qu'avant de dire que c'est un plateau et que ce sont des guérisons, etc. Il faudrait avoir un suivi beaucoup plus long. La plupart du temps, les plateaux que l'on observe sur les courbes de survie ou d'EFS sont liés au fait qu'on a très peu de malades qui sont encore suivis. C'est tout. Si on recommençait l'analyse avec cinq ans de plus, vous n'auriez potentiellement plus de plateau.

Clémence Basse, membre de la CT.- Le plateau est lié à la durée du suivi, bien sûr.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, bien sûr, faites attention. De temps en temps il peut y avoir un vrai plateau, mais il faut s'assurer d'avoir un suivi suffisant avant de parler de plateau, ou plus exactement avant de pouvoir l'interpréter.

Clémence Basse, membre de la CT.- En tout cas, cela contrôle la maladie un certain temps avant que les patients deviennent résistants, tout à fait. On sait qu'ils évoluent vers la résistance. À un moment, c'est ainsi que cela se passe.

Pierre Cochat, Président.- Tous ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Oui, sauf s'ils décèdent d'autre chose avant.

Pierre Cochat, Président.- Oui, bien sûr. Clara ?

Clara Locher, membre de la CT.- Sur les courbes de mortalité, malgré un suivi assez long, sur l'étude ANCHES, il y avait pas mal de censure sur les premières années alors que l'on s'attend à ce qu'il n'y ait pas de censure sur cette partie-là. Est-ce que justement les patients ont été censurés en cas de switch ? Dans ce cas, ce ne serait pas logique puisqu'il y aurait des censures uniquement dans le bras placebo. Avons-nous une raison d'expliquer ces censures qui arrivent les premières années ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne sais pas si je peux répondre à cette question. Là, c'est la survie globale. Est-ce qu'ils sont décédés ? Y a-t-il eu un événement ?

Clara Locher, membre de la CT.- Non, les censurés ne sont pas décédés.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sais-tu la date du dernier inclus ? Je trouve que dans la présentation des résultats, souvent vous oubliez de nous dire quand ont été inclus les derniers. Tu vois, si ce sont des malades qui ont été inclus très peu de temps avant la date de gel de la base de données, il est possible qu'il y en ait mais nous n'avons pas l'information.

Clara Locher, membre de la CT.- Il manque le délai minimal de suivi, c'est-à-dire combien de temps les patients ont été au minimum suivi compte tenu de la date de dernière inclusion et de la date de cut-off. Cela permet de savoir si nous n'aurions pas dû avoir de censures les 18 premiers mois.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela revient à demander quelle est la distribution des dates d'inclusion par rapport à la date à laquelle est tracée la courbe. C'est pareil.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je pense que nous devons l'avoir. Nous avons la médiane du suivi de 45 mois pour ces courbes-là, mais avons-nous les minimums et maximums ? Probablement. Là, je ne les ai pas sous les yeux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je pense que les dates calendaires c'est mieux, parce qu'on se rend vraiment compte de si le suivi est un suivi théorique ou un suivi observé. Si quelqu'un est perdu de vue ou censuré au bout de deux jours, son suivi sera très court, mais les données sont censurées sans que l'on sache pourquoi alors qu'elles ne le devraient pas. Je trouve que dans la définition du suivi et du follow-up, il y a une espèce d'ambiguité liée au terme anglais. Nous, nous parlons de recul et de suivi. Le recul c'est vraiment par rapport aux dates d'inclusion et dates d'analyse, donc c'est vraiment théorique, alors que le suivi est observé. Quelqu'un qui meurt vite a un suivi court. Je trouve que travailler sur les dates permet de lever l'ambiguïté sur ce que l'on est en train de mesurer.

Un chef de projet, pour la HAS.- Le dernier patient inclus dans l'étude était en octobre 2018. Ils ont fait l'analyse de la survie globale en mai 2021.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Clara a raison, les censures sont inexpliquées.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Clara, voulais-tu reprendre la parole ?

Clara Locher, membre de la CT.- De toute façon, quand on voit que les censures s'amassent à la fin, on sait qu'il y avait 36 mois minimum de suivi, donc c'est vrai que dans toute la première partie, les petites censures éparses, posent question. C'est toujours la question de savoir si elles peuvent expliquer la différence ou non.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Je propose que nous votions. Nous étions d'accord pour la proposition de nos deux oncologues, c'est-à-dire un SMR important et un upgrade de l'ASMR en le passant du niveau IV au niveau III versus ADT seule.

Un chef de projet, pour la HAS.- Seriez-vous d'accord pour ajouter « comme pour ERLEADA et ZYTIGA », puisque c'est ce qui a été fait pour ERLEADA, pour ne pas différencier les trois hormonothérapies de nouvelle génération ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ce qui a été fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce serait « versus la suppression androgénique comme pour ERLEADA et ZYTIGA ».

Clémence Basse, membre de la CT.- Ce que nous voulions dire, c'est que nous n'influencions pas une des molécules d'hormonothérapie de nouvelle génération. C'est pour cela que vous voulez mettre le « comme », il me semble.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est cela.

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

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous avez voté à l'unanimité pour un SMR important et une ASMR III.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

(*La séance se poursuit.*)

Pierre Cochat, Président.- Je fais juste un petit retour en arrière. Êtes-vous d'accord pour adopter sur table XTANDI ? Avez-vous des objections ?

(*La commission n'exprime aucune observation.*)