



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2024

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. AFINITOR - Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous allons passer à l'examen d'AFINITOR, pour lequel le rapporteur sera Hugues. Hugues, tu es là ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Non, Hugues ne sera pas là.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est donc le chef de projet qui va nous le présenter et qui fera l'état du rapport de Hugues.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Aujourd'hui, vous revoyez le médicament AFINITOR, l'évérolimus, qui se présente en comprimés dosés à 5 milligrammes et 10 milligrammes, qui a plusieurs indications dont le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas. Il s'agit d'un inhibiteur de mTOR inscrit en ville et à l'hôpital. Vous voyez son libellé exact d'AMM, le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques, bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

Cette indication date d'août 2011. Quand la commission a vu ce dossier avec un avis rendu le 28 mars 2012, elle avait conclu à un SMR important et à une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, et notamment à l'absence d'impact supplémentaire sur la santé publique. Cet avis avait été assorti de conditions à la demande de la commission et de la DGS, donc il avait été demandé au laboratoire de fournir des données pour évaluer l'impact d'AFINITOR à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées, donc dans l'indication du produit, comparativement aux autres traitements, donc des données comparatives étaient attendues, ces données devant permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbidité après au moins 2 ans de traitement.

Les revendications du laboratoire pour cette réévaluation, qui s'appuient sur les résultats d'une étude observationnelle, sont un maintien des conclusions rendues précédemment, donc un maintien du SMR important et de l'ASMR IV. Il n'y a pas de revendication d'ISP et pas de changement pour la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

La stratégie thérapeutique vous est rappelée par Hugues et je vous l'ai reprise dans cette diapositive. C'est une stratégie thérapeutique qui est décidée au cas par cas en réunion de concertation dédiée du fait de l'hétérogénéité des tumeurs, des situations cliniques, de la multiplicité des options thérapeutiques et du faible niveau de preuve de ces options. On dispose de recommandations récentes qui datent de 2023 et qui sont émises par le groupe d'étude des tumeurs neuroendocrines, où il est rappelé que la prise en charge dépend notamment du type de sécrétion tumorale, de la vitesse de progression et du volume tumoral, du grade histologique, du terrain et des organes cibles atteints. Les objectifs thérapeutiques doivent prendre en compte la qualité de vie.

Ensuite, je vous ai repris, sur la base du rapport de Hugues, et donc de cette recommandation, les options thérapeutiques qui sont possibles. En cas de faible volume et de non-progression, la simple surveillance est une option. Sinon, le traitement de première option repose sur les

analogues de la somatostatine. En deuxième ligne, ce sont des chimiothérapies cytotoxiques qui sont proposées.

En cas d'échec ou de contre-indication à ces traitements, on peut envisager d'autres traitements, dont les thérapies ciblées, dont l'évérolimus (AFINITOR) que nous sommes en train de revoir. Vous voyez qu'il y a aussi, parmi ces thérapies ciblées, le sunitinib (SUTENT) que nous avons revu il y a quelques mois, au mois d'août. Nous avons rendu un avis dans la même indication. Je vous rappellerai tout à l'heure les conclusions.

Il y a d'autres options comme la radiothérapie vectorisée voire d'autres protocoles de chimiothérapie. Par ailleurs, à toutes les étapes, une réduction tumorale par un traitement locorégional est envisageable, voire un traitement chirurgical. Quant à la transplantation hépatique, elle est exceptionnelle.

Le laboratoire présente les résultats de l'étude OPALINE. C'est une étude observationnelle, descriptive, prospective et en partie rétrospective avec un suivi de 2 ans, multicentrique, réalisée en France, avec des inclusions réalisées entre 2015 et 2017. On a un total de 134 patients inclus qui présentent donc la pathologie. Il y avait plusieurs critères de jugement, dont la survie médiane sans progression à 2 ans.

Là, je vous ai repris les résultats sur la survie médiane sans progression à 2 ans. L'étude n'était pas randomisée, mais deux groupes de traitement ont été constitués. Il y avait le groupe des patients qui recevaient soit le SUTENT, soit l'AFINITOR, et puis il y avait le groupe des patients qui recevaient d'autres traitements. Quand on regarde la survie médiane sans progression à 2 ans, elle est moins favorable dans le groupe thérapie ciblée que dans le groupe des autres traitements. Par ailleurs, il y a une estimation de la survie globale faite en post hoc. Je passe.

Ce qu'il faut noter d'emblée c'est qu'on a des problèmes pour interpréter ces résultats. Il y a plusieurs raisons. D'abord, on a des effectifs très faibles. En pratique, on a seulement 32 patients qui ont reçu de l'évérolimus, 20 qui ont reçu du SUTENT, donc on a premièrement une taille d'effectif faible, et puis surtout, on a des patients qui débutent ou qui sont sous thérapie ciblée à l'inclusion et qui ont déjà reçu plusieurs lignes de traitement, ce qui laisse donc penser que ces patients étaient à un stade plus avancé dans leur parcours de soin comparativement à ceux débutant notre traitement à l'inclusion.

Finalement les points de discussion sur ce dossier sont que d'une part, on peut constater que ces données ne permettent pas de situer, comme l'attendait la commission, l'évérolimus dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles. On n'a toujours pas de données sur la qualité de vie, on n'a donc pas de données sur la survie exploitables.

On a un profil de tolérance qui est assez lourd, avec de nombreux effets indésirables qui étaient connus, et notamment, Hugues a insisté sur les stomatites chez un patient sur deux. On a des événements de grade 3-4, donc des effets indésirables graves qui sont également rapportés. Finalement, après discussion avec Hugues, les propositions qui vous étaient faites étaient les suivantes. Hugues pense que ces informations ne remettent pas en cause le niveau de SMR qui est important pour l'évérolimus.

Je vous rappelle l'évaluation que vous aviez faite pour le sunitinib, le SUTENT, dans la même indication. Là, le SMR était modéré. La raison est que dans les deux cas, initialement, on avait une étude contrôlée contre placebo, mais dans le cas du sunitinib, l'étude avait été arrêtée prématurément, et donc le niveau de preuve était beaucoup plus faible, ce qui explique qu'à l'époque, la commission avait octroyé un SMR modéré pour SUTENT et une ASMR V alors que donc elle avait octroyé un SMR important et une ASMR IV pour AFINITOR.

Nous proposons de ne pas toucher au niveau de SMR. En revanche, la question de l'ASMR IV dans la prise en charge se pose. Aujourd'hui, peut-on considérer que ce produit fait mieux que notamment le sunitinib ou les autres options au même niveau de la stratégie thérapeutique ? A priori, nous n'avons pas les données pour le dire.

Là, j'ai repris les recommandations du groupe d'étude. En pratique, la stratégie est toujours décidée au cas par cas et donc au final, on n'a pas un traitement dont on peut dire qu'il est meilleur que les autres.

Voilà pour la présentation rapide de ce dossier. J'ai terminé.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Ok, merci. Nous avons une question de Jean-Christophe Mercier.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.**- Ce genre d'étude post-inscription était demandé fréquemment par la commission il y a plusieurs années, en particulier, si j'ai bien compris, en 2012. En fait, ce genre d'étude post-inscription n'apporte pas grand-chose. Elle est d'autant plus nuisible que quelque part, on néglige — et c'est normal — une méthodologie importante pour valider des médicaments, en particulier des essais randomisés, alors que par essence, ces études post-inscription ne peuvent pas être randomisées.

On ne peut donc pas en tirer grand-chose. La question a été posée par Hugues par l'intermédiaire du chef de projet, quid de l'ASMR ? Ces données permettent-elles de rétrograder l'ASMR, ou est-ce qu'au contraire on n'apporte pas grand-chose et, le médicament n'apportant pas grand-chose, il faut que nous dégradions l'ASMR ? C'est la vraie question.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous sommes d'accord. Clémence ?

**Mme le Dr BASSE, membre de la CT.**- C'était juste pour commenter. C'est vrai que dans les cancers du pancréas, on a tendance à donner les thérapies ciblées. Ce sont des comprimés. Évérolimus, ce sont des comprimés, alors que les autres traitements sont des chimiothérapies intraveineuses donc c'est vrai que c'est plutôt en ligne avancée parce qu'on se dit que c'est plus léger, que ce sont des comprimés. C'est plus simple pour gérer les toxicités, il suffit de sauter ses prises, alors que quand on a fait l'injection toutes les trois semaines, on est parti pour trois semaines de toxicité. Il est donc vrai que ce sont souvent des patients un peu plus avancés en stade. Je pense que dans la pratique, cela reflète bien la réalité. Cet essai OPALINE reflète bien la réalité.

Oui, ce sont peut-être des patients un peu plus lourds. Oui, c'est toxique, c'est vrai que la tolérance est médiocre. Quand on met quelqu'un sous évérolimus, on a toujours un peu peur

des toxicités digestives et hématologiques, et cet essai OPALINE ne permet pas de montrer qu'évérolimus fait mieux que SUTENT ou les autres, c'est vrai.

Je trouve difficile de laisser une ASMR IV parce que dans la pratique, on l'utilise alternativement avec le SUTENT ou les autres après une RCP. Mettre une ASMR V ne me choquerait pas parce que malgré tout cela fait partie de la stratégie, mais il n'y a pas de démonstration d'un gain, en tout cas d'un point de vue efficacité.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis bien d'accord avec ce que tu dis. Jean-Christophe Lega ?

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** On regrette la faible puissance, au-delà des problèmes méthodologiques de l'étude. Quand on demande cette étude post-inscription, l'industriel est obligé de le faire uniquement sur la France ? Est-ce un choix de l'industriel ou est-ce un élément réglementaire de ne pas l'avoir étendue à l'Europe ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Dans le cas présent, la demande de la commission, qui relayait la demande de la DGS, était de disposer de données pour la prise en charge des patients en France. Quant à la méthodologie, on ne se prononce pas sur les protocoles. Souvent, nous sommes consultés sur le protocole. L'étude n'est pas nécessairement randomisée, soit, cela peut être une étude « observationnelle », sans randomisation, mais pour autant il y a quand même des techniques qui peuvent être mises en œuvre pour pouvoir davantage exploiter les résultats.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Julien ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Bonjour à tous. J'ai une question sur l'ASMR. Là, il a une ASMR IV, je pense comprendre dans la stratégie. Est-ce une ASMR IV dans la stratégie qui comporte les autres options coûteuses de type sunitinib, ou est-ce une ASMR IV versus placebo, auquel cas il me semble au légitime de ne pas la toucher parce que cela reste vrai ? En pratique, pour moi, une ASMR V dans une stratégie qui inclut le sunitinib ou une ASMR IV versus placebo, en réalité, c'est un peu pareil de mon point de vue.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Veux-tu que je réponde, Pierre ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, vas-y.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je fais un rappel historique. Le premier médicament de thérapie ciblée que la commission a vu séquentiellement, c'était SUTENT avec un niveau de preuve qui n'était pas tip top, une étude arrêtée prématurément, donc la commission avait pris acte de ces données avec un SMR modéré et une ASMR V et avait demandé à ce que cette étude soit faite.

Un an après environ, la commission voit AFINITOR avec de nouveau une étude contre placebo, donc le choix du placebo pouvait se discuter, mais une étude également randomisée, avec là encore des données sur la survie sans progression, donc c'était finalement assez comparable. La seule chose, c'est que là l'étude avait été poursuivie jusqu'à son terme.

C'est pour cela que la commission avait cranté un peu mieux. Je n'étais pas évaluateur sur ce dossier à l'époque, mais logiquement, la commission a pris en compte cette meilleure

démonstration, d'où le SMR important et l'ASMR IV qui était sûrement optimiste mais qui était un pari avec une demande d'étude qui devait permettre de lever ce pari. Aujourd'hui, vous êtes en situation de pouvoir lever le pari et pour le coup, sur la base des données qui vous sont présentées, il me semble compliqué, comme le disait Clémence, et c'était également la position de Hugues, de considérer qu'AFINITOR fait mieux que SUTENT.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** C'est ce que dit l'ASMR IV ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour être clair, c'est dans la stratégie thérapeutique qui comprenait tous les produits au même stade de la stratégie puisqu'encore une fois, AFINITOR a été vu après SUTENT, donc dans la mesure où ce n'est pas précisé, cela implique que SUTENT était concerné.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Quelque part, si je comprends bien, AFINITOR a bien bénéficié de cela à la fois à travers l'ASMR et le SMR.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Absolument.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Sylvie Chevet ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Ce qui me gêne, c'est que dans l'étude qu'ils nous apportent, les deux traitements sont combinés.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, absolument, aussi.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** D'ailleurs, le laboratoire reconnaît qu'il est impossible de distinguer les performances relatives de ces deux médicaments. L'étude n'est pas faite pour cela.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** C'est quand même incroyable par rapport à ce que nous leur avons demandé. Non ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Absolument.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Partant de là, la réponse me semble assez simple. Non ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, pour moi aussi. Étienne ?

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** Dans l'étude initiale contre placebo, si j'ai bien compris, il y avait une différence en PFS, mais pas en OS. Les patients avaient-ils reçu du SUTENT avant ou après progression dans les deux bras ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Dans les informations que je retrouve dans l'avis, Étienne, il était précisé que la moitié des patients avaient déjà reçu un traitement par chimiothérapie et, dans 20 % des cas, une radiothérapie métabolique. Je n'ai pas la notion de SUTENT. Pour rappel, le résultat sur la médiane de survie était de 11 mois versus 4,6 mois, soit un gain absolu de 6,4 mois.

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** Ça, c'était la SSP.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Absolument.

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** Et il n'y avait pas de différence en survie globale.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il n'y avait pas de différence en survie globale.

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** On le savait déjà ? Ils avaient mis une ASMR IV en connaissance de l'absence de différence en survie globale ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour être précis, la survie globale n'avait pas différencié les deux groupes dans l'étude initiale. Excuse-moi, je n'étais pas assez précis. C'est à dire qu'il y avait le même pourcentage de décès dans les deux groupes, placebo et évérolimus, avec un odds ratio à 1,05. Il n'y avait donc pas de démonstration sur la survie globale dans cette étude.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'ai une petite question de physiopathologie. Il y a quelque chose que je n'ai pas bien compris. C'est peut-être une question pour Clémence, Julien ou le chef de projet. On fait de l'évérolimus une thérapie ciblée. Du coup, quel est le rôle de mTOR dans la genèse de ces tumeurs pour en faire une thérapie ciblée ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Veux-tu que je réponde, Clémence ?

**Mme le Dr BASSE, membre de la CT.-** Oui et je reçois un mot après.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** En fait, c'est une thérapie ciblée, mais comme je pense que tu le soulignes, on ne regarde pas la présence de la cible individuellement chez les patients. Pourquoi appelle-t-on cela une thérapie ciblée ? C'est parce qu'en gros, c'est une thérapie qui a été développée pour cibler une molécule intracellulaire qui est impliquée dans l'activation oncogénique – et là c'est la cascade PI3-kinase/AKT/mTOR et plus spécifiquement mTOR – et du coup, qui a été étudiée un peu tous azimuts au moment de son développement dans toutes les situations où les biologistes nous disaient qu'il y avait, de façon régulière dans les cellules cancéreuses, une activation de cette voie de signalisation intracellulaire PI3-kinase/AKT/mTOR.

**Mme le Dr BASSE, membre de la CT.-** C'est cela. On ne dépiste pas. Même quand on donne l'évérolimus dans le cancer du sein, on ne cherche pas si la patiente a une hyperactivation de cette voie ou pas. On sait que ce sont des voies classiquement activées dans pas mal de cancers, donc si l'essai montre que cela marche, la molécule est indiquée.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** D'ailleurs, dans le cancer du sein, un peu à la surprise générale quand même, il avait été montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité dans l'essai BOLERO-3 de l'évérolimus, qu'il y ait ou non une mutation activatrice de PI3-kinase/AKT, délétion de PTEN, donc toutes ces mutations somatiques supposées activer la voie PI3-kinase/AKT/mTOR et l'évérolimus marchait qu'il y ait ou pas une mutation de cette voie-là et on pourra regarder le contre-exemple avec un dossier que nous allons évaluer plus tard cet après-midi.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Pour vous, quand on agit sur cette voie qui est quand même assez globale, cela reste une thérapie ciblée ?

**Mme le Dr BASSE, membre de la CT.-** Dans l'appellation cela ne me choque pas, mais il est utilisé un peu comme on utilise une chimiothérapie parce que c'est un traitement qui ne cible pas certains patients dans la pathologie.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, je trouve. Pour moi, une thérapie ciblée, ce n'est pas cela.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Je suis assez d'accord avec la critique. Elle est d'autant plus valable avec les inhibiteurs de PARP qui visent l'ADN, où il est assez difficile de faire la différence avec une chimiothérapie.

**M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.-** Tous les médicaments sont des thérapies ciblées, en fait.

**Mme le Dr BASSE, membre de la CT.-** À la CT on voit souvent des thérapies ciblées hyper ciblées, notamment dans le poumon, donc là, vous vous demandez ce qu'il se passe. En effet, on ne teste pas de mutations avant.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Il y a les chimiothérapies d'une part, les thérapies ciblées d'autre part. Là, on est un peu entre les deux, mais je trouve que la terminologie aussi bien de chimiothérapie que de thérapie ciblée n'est pas vraiment adaptée, mais c'est un problème sémantique et on ne va pas s'attarder là-dessus.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Il y a un côté marketing évident.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je propose que nous passions au vote. Je ne sais pas si nous votons dans un premier temps entre le maintien et le non-maintien. Ce n'est peut-être pas utile. Nous allons revoter le SMR et l'ASMR. Penses-tu qu'il faille que nous votions l'ISP ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui. C'est un critère que nous votons habituellement donc oui. Finalement, au vote, vous avez le SMR important qui est maintenu ou pas, l'ASMR IV ou V et une absence d'ISP à maintenir ou pas.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** L'ISP y était-il avant ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Non, et le laboratoire n'en revendique pas.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Allons-y.

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

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 19 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau V.