



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 2019

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. LYNPARZA – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Élisabeth va annoncer les liens.

M. le D^r KOUZAN.- Pourriez-vous dire à ceux qui feront la présentation qu'il y a des gens au téléphone pour qu'ils disent « diapositive suivante », etc. ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pas de problème. Nous allons briefer les laboratoires.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister à l'examen et au vote.

(Les représentants d'AstraZeneca entrent en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous accueillons le laboratoire AstraZeneca. Pour votre information, certains membres sont au téléphone et assistent à l'audition au téléphone. Merci de préciser quand vous passez les slides. Considérer qu'il y a une partie de l'auditoire au téléphone pour rendre votre présentation plus percutant pour ces personnes.

M^{me} DEGOS, Présidente.- [REDACTED] va rappeler les éléments du dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez en audition de laboratoire AstraZeneca dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité LYNPARZA, à base d'olaparib, dans une extension d'indication en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réréponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Pour rappel, vous avez examiné cette demande le 23 octobre, et vous avez accordé à LYNPARZA un SMR important dans l'indication d'AMM citée et une ASMR de niveau IV (mineur) compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'olaparib en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur par rapport au placebo avec une médiane non atteinte dans le groupe olaparib versus 13,8 mois dans le groupe placebo (hazard ratio à 0,30) sans supériorité démontrée sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, de l'absence de conclusion formelle ne pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, et du profil de tolérance de l'olaparib marqué principalement par des événements gastro-intestinaux et hématologiques et l'absence de données de tolérance à long terme dans un contexte où ce médicament peut être administré de façon prolongée et que des cas d'hémopathies malignes ont été rapportés.

Vous avez considéré que LYNPARZA était un traitement d'entretien de ces patientes mais qu'il n'existait pas de données d'efficacité et de tolérance d'une monothérapie par olaparib en traitement d'entretien chez les patientes qui ont reçu du bevacizumab en association avec la chimiothérapie.

La population cible a été estimée initialement à 350 patientes.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous avez la parole. Présentez-vous de façon à ce que les personnes au téléphone puissent à peu près suivre et passez les diapos.

M. NATAF (AstraZeneca).- Je vous remercie chers membres de la Commission. Je suis Olivier Nataf, président d'AstraZeneca France. Je suis accompagné de deux experts, le Professeur Isabelle Ray-Coquard pour son expérience clinique reconnue et le Docteur David Pérol pour son expertise statistique aussi reconnue.

Les liens d'intérêt d'Isabelle Ray-Coquard et David Pérol.

Nous vous remercions du temps que vous nous accordez aujourd'hui pour revenir sur l'objectif de cette audition, revenir sur deux points importants, du dossier d'évaluation de l'étude SOLO1. Le premier point : la taille de la population cible pour les patientes en première ligne du cancer de l'ovaire qui ont une mutation BRCA. C'est le premier point sur lequel nous voudrions revenir. Le deuxième point d'intérêt : la quantité d'effet. Il s'agit d'apporter une perspective supplémentaire dans le contexte d'une maladie à multiples rechutes, au pronostic grave et en absence d'alternative thérapeutique. Ce sont les deux objectifs fixés pour cette audition.

Je passe à la diapositive 4 : une population de 548 en cohérence avec une population incidente estimée en deuxième ligne à 250. C'est le titre de la diapositive que je présente. C'est un premier point de données factuelles sur la population cible, estimée à environ 550 patientes par rapport à une population en deuxième ligne estimée à 250, par rapport au fait qu'il y a des mutations BRCA dans l'ensemble des cancers épithéliaux. C'est pourquoi vous voyez le chiffre de 100 % en haut du tableau, avec un taux de mutation à 23 % en cohérence avec la littérature publiée et enfin une cohérence avec les données de vraie vie, l'analyse ESME : 81 % des patientes avec un cancer de haut grade sont à un stade avancé, soit une population cible de 548 patientes.

Je passe la parole au Professeur Ray-Coquard pour revenir sur les patientes BRCA.

M^{me} le Pr RAY-COQUARD pour AstraZeneca.- Bonjour, je vais essayer de donner le point de vue du clinicien. Pour ces populations de patientes avec mutation BRCA, les données de l'étude SOLO1 ont fait changer les référentiels français dès début 2019. Comme vous pouvez le voir sur la diapositive, les patientes en réponse partielle ou en réponse complète à une chimiothérapie à base de platine, aujourd'hui, reçoivent l'olaparib en traitement d'entretien pour une durée de deux ans comme un standard de prise en charge.

La Commission de la Transparence avait souligné à l'époque qu'il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette population particulière, qui présente cette mutation. Les référentiels ont été changés immédiatement.

Je voudrais revenir sur la gravité de la pathologie et essayer de vous faire approcher l'histoire clinique malheureuse de ces patientes. Alors que 80 % d'entre elles auront une résection complète de la maladie au moment de la prise en charge initiale et plus de 80 % seront en réponse complète à la chimiothérapie, malgré cela, plus de 80 % vont récidiver. Ces récurrences, liées à une évolution d'une carcinose péritonéale, sont particulièrement symptomatiques, avec des altérations de l'état général, des tableaux douloureux, vont se

succéder, se rapprocher et ne relèvent que de chimiothérapie qui sont au fil du temps permanentes.

Si nous regardons l'histoire naturelle de cette pathologie, l'espérance de vie pour la plupart des patientes n'excède pas 40 mois.

Aussi la première ligne est pour nous l'unique opportunité de donner aux patientes la possibilité d'avoir un temps sans traitement et de permettre aux patientes d'être sans symptôme de leur pathologie dans des conditions de vie plus tolérables que ne l'est la rechute. C'est un point d'importance pour la compréhension de la pathologie.

Diapositive 7, dans ce contexte, les résultats de SOLO1 avec 60 % des patientes toujours pas en rechute à trois ans, alors qu'elles étaient pour 50 % entre elles en rechute après 13 mois dans le bras contrôle, donnent énormément de sens clinique à l'efficacité de ce traitement d'entretien adjuvant de la chimiothérapie.

De la même façon, un hazard ratio à 0,3 est quelque chose que nous n'avons jamais vu dans les essais thérapeutiques intégrant des cancers de l'ovaire avancés en première ligne. C'est une marque d'efficacité qui n'était pas visible jusqu'à présent dans tous les essais thérapeutiques intégrant de la chimiothérapie ou d'autres molécules.

Enfin, pour souligner l'efficacité, je mettrai en parallèle le bénéfice sur la PFS médiane en première ligne avec olaparib qui se compare assez bien avec les résultats de cette même molécule en rechute, testée de la même façon dans SOLO2, avec un hazard ratio exactement le même et pour laquelle l'amplitude du bénéfice n'est que de 13 mois. Il est vrai que cela donne toute la valeur de l'utilisation de ce médicament en première ligne avec un temps jusqu'au traitement suivant de l'ordre de 51 mois dans le bras olaparib alors qu'il est de 15 mois dans le bras placebo.

Je voudrais aussi vous alerter sur la forme des courbes. Nous voyons très bien (nous en reparlerons diapositive suivante) que dans les six premiers mois, le décrochage entre les deux courbes n'est pas si important. Le différentiel arrive avec le temps.

Diapositive suivante. Cela me permet d'arriver sur la problématique de la survie globale, dans l'étude SOLO2, au moment de l'analyse principale de la PFS, aucune démonstration en survie globale n'a été réalisée. Il faut souligner seulement 21 % de maturité. Mais je voudrais revenir sur l'histoire naturelle de la pathologie. En regardant la courbe du bras contrôle, on peut voir que les patientes qui récidivent les premières sont résistantes aux sels de platine ou naturellement sensibles. Elles seront inéligibles à un inhibiteur de PARP et probablement pas les meilleures candidates à l'efficacité de ce traitement. Dans le cadre de l'analyse statistique, cette balance doit être prise en considération. Il est maintenant avéré que les patientes les plus à même de bénéficier de ce traitement seront les patientes qui vont récidiver le plus tardivement. Cela renforce l'idée d'une analyse de la survie globale plus tardive.

Par analogie, nous avons déjà vu cela avec la study 19 en récurrence où l'analyse initiale de la survie globale n'était pas significative. Les analyses ultérieures ont montré un bénéfice. Il faut se donner du temps pour cette pathologie pour en montrer l'amplitude.

D'un point de vue méthodologique, 37 % des patientes dans le bras contrôle ont eu un cross-over et accès au médicament.

M. le D^r PÉROL, pour AstraZeneca.- Bonjour, je suis David Pérol.

La diapositive n° 9 résume l'évolution des scores de qualité de vie dans l'étude SOLO1 où le bras olaparib était comparé versus un placebo, c'est-à-dire un comparateur dénué de toxicité. Nous pouvons observer que l'évolution des scores de qualité de vie, depuis la randomisation jusqu'à la totalité de la fin du suivi pour ce critère, c'est-à-dire 96 semaines, est comparable entre les deux bras, entre le bras olaparib et le bras placebo.

M^{me} le P^r RAY-COQUARD, pour AstraZeneca.- Sur la tolérance du médicament, le profil de toxicité est maîtrisable. Il est attendu avec cette classe de médicaments. Le fait que seulement 11 % des patientes aient arrêté leur traitement pour des raisons de toxicité va vraiment dans ce sens. C'est exactement ce que nous avons vu en routine, que ce soit dans le cadre de l'utilisation de ce médicament en première ligne en ATIS ou dans la prise en charge des patientes en rechute avec un point d'importance : dans cette situation, les patients arrêtent le traitement au bout de deux ans et ne pas le continuer jusqu'à progression. En termes de qualité de vie, c'est un point d'importance.

Les effets secondaires reportés dans l'étude sont très précoces, et quand vous regardez les détails, au bout de trois mois, la plupart des effets secondaires, digestifs notamment, ont totalement disparu et permettent de fait une maîtrise de la tolérance tout à fait satisfaisante.

Cette maîtrise est renforcée par le recul important avec une exposition cumulée de plus de 10 000 patientes dans lequel est incluse, chose importante, une surveillance au long terme du risque leucémogène, qui a été souligné dans cette classe de médicaments.

Pour terminer sur l'aspect clinique (diapositive suivante), je voudrais renforcer le discours médical en disant que SOLO1 a fait une démonstration d'une quantité d'effet importante dans une pathologie grave avec un risque de récurrence important. Elle répond à un besoin médical important sur une population qui est très bien définie avec un biomarqueur solide (la mutation de BRCA) dans une pathologie où 70 % des patients vont récidiver avec une carcinose péritonéale qui impacte la qualité de vie et la symptomatologie. Ce sont des patientes très dégradées en rechute, pour lesquelles on a peu d'options thérapeutiques. C'est un nouveau standard de prise en charge pour la communauté médicale qui a été reconnu dans tous les référentiels nationaux et internationaux.

Quand nous voyons la rapidité avec lequel le testing de BRCA somatic s'est mis en place en France dès le diagnostic initial, cela montre à quel point le bénéfice clinique a été reconnu par la communauté médicale et l'importance du médicament et de l'accès au médicament pour les patients.

Merci de votre écoute.

M. NATAF (AstraZeneca).- En conclusion, nous aimerions solliciter une ASMR de niveau modéré en reconnaissance d'une quantité d'effet sans précédent qui a été qualifiée en

termes de survie sans progression par rapport au placebo avec une médiane non atteinte à 41 mois de suivi versus 13,8 mois dans le groupe placebo et un hazard ratio à 0,3.

La pertinence clinique du critère survie sans progression en raison du risque élevé de rechute et de la gravité de la carcinose péritonéale et une qualité de vie à évolution comparable entre le bras LYNPARZA et un bras dénué de toxicité.

Nous sollicitons une ASMR III et une population cible de 548 patientes. Merci de votre attention.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous arrivons à la discussion. Qui veut prendre la parole ?

M. le P^r DUFOUR.- Merci à Isabelle Coquard pour la qualité de l'exposé. Lorsque l'on avait discuté ce dossier, nous avions cette discordance entre un gain très important et très significatif en survie sans progression et pas grand-chose sur la survie globale. Effectivement, les données ne sont pas encore matures, mais la différence est telle que nous sommes un peu surpris. Dans le dossier, il est noté qu'il y a un switch pour 35 à 37 % des patients dans le groupe placebo. Malgré tout, cela n'explique pas qu'il ne se passe pas grand-chose sur la survie. Pourriez-vous donner quelques informations sur les traitements des patientes dans chacun des groupes au moment de la progression tumorale ?

M^{me} le P^r RAY-COQUARD, pour AstraZeneca.- C'est 37 % de cross-over pour un inhibiteur de PARP dans le bras contrôle et 7 % dans le bras olaparib.

La plupart des patientes ont reçu une chimiothérapie. C'est malheureusement les seules alternatives disponibles pour nous. Ces chimiothérapies sont des chimiothérapies combinées pour plus de 50 % d'entre elles dans le bras olaparib et un peu plus de 35 % d'entre elles dans le bras placebo. Effectivement, lorsque la rechute est précoce, moins de six mois après la fin de la chimiothérapie initiale, le traitement standard est celui d'une chimiothérapie de type mono-chimiothérapie. Mais il faut retenir que c'est essentiellement de la chimiothérapie. Quelques-unes ont eu accès à des essais thérapeutiques incluant notamment du bevacizumab mais de manière extrêmement peu importante.

M. le P^r DUFOUR.- Merci.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Patrick, tu veux réintervenir ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui, je peux continuer ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui.

M. le P^r DUFOUR.- L'autre question soulevée lors de la discussion, c'était le problème du bevacizumab. Quelle est votre position ?

M^{me} le P^r RAY-COQUARD, pour AstraZeneca.- Les patientes incluses dans SOLO1 n'étaient pas candidates au bevacizumab pour de nombreuses raisons qui incluent les indications, parfois les contre-indications, voire même la disponibilité de la molécule dans certains pays. Il faut savoir que le bevacizumab n'a pas été testé en tant que tel dans ce sous-groupe particulier de patientes. Ce n'est pas une molécule qui cible les déficits de la recombinaison

homologue, mais une molécule testée tout venant dans les années 2000 et pour laquelle, jusqu'à présent, aucune population n'a été déterminée comme étant satisfaisante. Elle est plutôt proposée à des patientes qui sont avec une maladie résiduelle de stade avancé pour lesquelles une chirurgie n'est pas réalisée.

Nous le voyons dans SOLO1 : ce n'est pas tout à fait la même population que les patients qui ont du bevacizumab actuellement.

Nous avons des études en cours où, pour les patientes qui relèvent du bevacizumab, nous allons voir l'intérêt d'ajouter un inhibiteur de PARP.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Autre question au téléphone ? Patrick toujours.

M. le P^r DUFOUR.- La toute dernière question, c'était la problématique des patientes chez lesquelles le diagnostic est posé et il faut démarrer un traitement assez rapidement. Il y a un délai pour BRCA1/2 qui est largement supérieur à 15 jours. En attendant, vous proposez une chimiothérapie sans bevacizumab, sauf cas très particulier, et d'attendre le résultat par la suite ?

M^{me} le P^r RAY-COQUARD, pour AstraZeneca.- Avec le test somatic, nous avons énormément gagné de temps. Depuis 2019, nous sommes dans des médianes de quatre semaines. Or le bevacizumab n'a pas besoin d'être démarré au premier cycle de chimiothérapie. Cette problématique n'en est pas une pour la prise en charge des patientes dans la mesure où le bevacizumab peut être démarré à la deuxième, voire même après la chirurgie qui peut se produire après trois cycles de chimiothérapie. Là, nous avons quand même quatre mois devant nous pour avoir l'information si nous avons besoin de choisir entre les deux.

M. le P^r DUFOUR.- Merci.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous avez souligné que les bonnes répondeuses au bevacizumab seraient des patients qui répondent déjà un peu à la chimiothérapie sans bevacizumab. Pouvez-vous mieux l'expliquer ?

M^{me} le P^r RAY-COQUARD, pour AstraZeneca.- En fait, le platine, de par son mécanisme d'action, est une chimiothérapie qui présente un bon moyen de sélectionner les patientes aux inhibiteurs de PARP. Nous l'avons vu en récurrence. Les patientes qui répondent en réponse complète aux sels de platine sont les meilleures candidates à la durée d'efficacité des médicaments comme les inhibiteurs de PARP.

J'ai essayé de l'expliquer dans la diapositive : la sensibilité au platine, on ne la voit pas tout de suite. On démarre la chimiothérapie et l'inhibiteur de PARP doit être démarré dans les quatre à huit semaines qui suivent le traitement. En première ligne, c'est en peu plus compliqué qu'en situation de rechute.

Dans ces groupes de patientes, celles qui vont récidiver très vite sont des patientes qui n'étaient pas sensibles aux platines et probablement celles qui ne bénéficient pas au maximum de l'efficacité des inhibiteurs de PARP.

C'est pourquoi un point d'achoppement de l'analyse de la survie globale aujourd'hui est sa précocité.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous envisagez de restreindre l'indication aux patients répondeuses aux sels de platine ?

M^{me} le P^r RAY-COQUARD, pour AstraZeneca.- Dans l'indication actuelle, elles sont en réponse partielle ou complète aux sels de platine. Cela fait partie du mécanisme de sélection pour les inhibiteurs de PARP. Le bevacizumab fonctionne complètement différemment.

Par ailleurs, je voudrais poser des questions sur la qualité de vie. Vous aviez l'expérience des protocoles antérieurs de la qualité de vie du médicament. Pourquoi ne l'avez-vous pas inclus comme un critère dans le protocole ? C'est d'études observationnelles, exploratoires.

M. le D^r PÉROL, pour AstraZeneca.- Vous avez raison. Ces analyses de qualité de vie, en particulier dans le projet de programme SOLO1, présentent des défauts. Le principal défaut de ces analyses de qualité de vie est qu'à la progression (et on a plus de progression dans le bras placebo, donc c'est d'autant plus valable), il est parfois compliqué d'avoir une bonne compliance pour les questionnaires de qualité de vie. De fait, si nous avons un bénéfice en faveur du bras expérimental (olaparib), il est plus compliqué de le mettre en évidence après la progression.

D'autre part, sur le point principal de votre question, l'analyse de qualité de vie n'a pas été choisie par les auteurs du protocole (ni Isabelle ni moi-même) du laboratoire. Donc, comme justement (il me semble) la Commission l'avait identifié dans sa revue initiale du protocole, ce n'est pas un critère de jugement pour lequel il y a un critère de contrôle du niveau de risque alpha sur le plan statistique. La Commission l'a justement fait remarquer. Il faut interpréter ces résultats de qualité de vie en termes de cinétique d'évolution, c'est-à-dire regarder si la moyenne des différences des scores depuis la randomisation jusqu'à la fin du suivi pour ce critère qui avait été prévu (96 semaines) est similaire. Quantitativement, c'est similaire. L'évolution est similaire entre olaparib et placebo. Cela permet de conclure à une absence de détérioration du niveau de qualité de vie. Il est maintenu comparable avec le bras olaparib par rapport au le bras placebo.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Nous avons trois cas de syndrome myélodysplasique ou LAL repérés. Pouvez-vous en dire plus sur ces cas et sur cette surveillance ?

M^{me} le P^r RAY-COQUARD, pour AstraZeneca.- Vous avez tout à fait raison. C'est quelque chose que nous regardons de très près. Je suis d'accord. Il faut être vigilant.

Aujourd'hui, avec l'ensemble des patientes traitées, que ce soit avec l'olaparib ou d'autres inhibiteurs de PARP, nous n'avons pas vu de décalage, de balance par rapport aux patientes qui ne reçoivent que de la chimiothérapie, mais le maximum des données vient des patientes en récurrence. Aujourd'hui, les médicaments sont disponibles à la récurrence et pas en première ligne. C'est pourquoi j'ai insisté sur la surveillance au long cours. Nous avons besoin de cela pour nous conforter dans le fait qu'aujourd'hui, nous ne voyons pas de pourcentage de risque leucémogène plus important qu'avec la chimiothérapie.

Le fait d'avoir une durée de traitement de deux ans, donc qui est stabilisée en première ligne, est un argument aussi relevant pour nous et non pas des traitements prolongés sur plusieurs années, comme cela peut être le cas en récurrence si nous avons la chance d'avoir une efficacité du traitement.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous vous remercions. Nous allons discuter entre nous.

M. NATAF (AstraZeneca).- Merci beaucoup.

(Les représentants d'AstraZeneca quittent la séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- À nous la discussion. D'abord la salle, est-ce qu'il y a des commentaires ? François, est-ce que tu veux intervenir sur l'aspect statistique ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Cela a été assez justement dit par David Pérol, ce n'est pas du tout dans l'analyse prévue en termes de critère de jugement hiérarchique. C'est purement exploratoire. Il a souligné le fait qu'il y avait potentiellement un biais, mais qui, à mon avis, défavorise l'olaparib du fait que c'est difficile de recueillir des questionnaires de qualité de vie chez des patientes en récurrence. Mais c'est exploratoire et on ne peut pas conclure. S'ils le mettent dans les critères hiérarchiques des futures études, ce sera intéressant de regarder cela, mais aujourd'hui, c'est informatif de façon extrêmement modeste.

Je voulais revenir sur la disponibilité des éléments sur la survie globale, dans le dossier, il est rappelé que c'est attendu pour décembre 2023. Il faudra que l'on attende encore quasiment quatre années avant d'avoir des données solides sur la survie globale. C'est un des points majeurs du dossier.

M. le P^r GUILLOT.- Sur la qualité de vie, nous ne pouvons strictement rien interpréter. La qualité de vie des femmes en rechute sous placebo est clairement très mauvaise. Sur les cancers de l'ovaire, ce sont des gens qui ont des carcinomes péritonéaux, des troubles digestifs, etc. Là, elles ne bougent pas. C'est comme si on éliminait les femmes vraiment en rechute. Les informations sur la qualité de vie sont nulles et non avenues, sans compter que l'on ne regarde pas au niveau statistique, du risque alpha, etc.

Le dossier est compliqué. Je pense sous l'autorité de Patrick. Il est vrai que le hazard ratio sur la SSP est considérable : 0,3. Nous aimerions avoir souvent des 0,3. Nous sommes déçus de voir qu'il ne se passe rien en survie globale. Les courbes se mélangent. Mais nous sommes inquiets sur le fait que ne se passera peut-être rien sur la survie globale, même en 2023.

Sur la SSP avec un hazard ratio à 0,3, même si ce n'est pas la doctrine de la commission, nous serions tentés de valoriser plus que nous avons fait, mais nous n'avons pas beaucoup d'arguments pour dire que cela va basculer. On risque d'être dans ces dossiers où la SSP n'est pas prédictive de SG.

Le III ne me paraîtrait pas abusif sur la SSP, mais je comprends que la Commission ait voté IV à cause de l'absence de survie globale et de perspective.

M. le P^r THIERRY.- Que ce soit IV ou a fortiori III, ne peut-on pas demander une étude post-inscription ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout est possible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout est possible si vous le souhaitez. Mais l'étude se continue, elle est en cours et nous aurons les données en 2023. Est-ce utile de doubler ?

M. Le P^r THIERRY.- Je précise la question. Les Anglais ont fait un contrat d'accès au marché.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Patrick Dufour, tu veux faire un commentaire ?

M. le P^r DUFOUR.- Cela revient à ce que j'avais dit lors de la première présentation. On trouve que dans cette population, qui est quand même de pronostic qui n'est pas extraordinaire, avoir un gain en survie sans progression de cet ordre, c'est exceptionnel. Nous avons un hazard ratio à 0,3 avec un intervalle de 0,23 à 0,41. Isabelle Coggiard a insisté sur le fait que la rechute dans les cancers de l'ovaire est particulièrement pénible pour les patientes. Cela se présente dans la majorité des cas par une carcinomatose péritonéale. Ce n'est pas juste une augmentation d'un marqueur.

Il y a une discussion sur la survie globale. Un certain nombre de malades ont bénéficié d'un cross-over ce qui perturbe toujours les données de survie globale. Sur les traitements en cas de rechute, elle n'a pas été d'une clarté absolue, mais c'est trop tôt.

Je me base : dans une pathologie où il faut essayer que les malades ne récidivent pas, ce gain est considérable. Pour moi, cela relève d'un AMR III. Je l'avais dit la dernière fois. Je reste sur cette position.

M. le P^r CLANET.- Je voudrais reparler de la population cible, s'il vous plaît.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il faut se reporter à leur diapositive. Il nous a semblé au bureau que leur calcul était probablement assez raisonnable. Les 548 plutôt que 350...

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Je laisse la parole à [REDACTED] qui a vérifié nos données et les données proposées par le laboratoire.

[REDACTED], pour la HAS.- Concernant la population cible, il y a trois points. Le premier est sur le pourcentage de patientes de haut grade. Dans l'avis voté, nous avons indiqué le pourcentage de patientes de haut grade chez les types séreux. L'indication ne se limite pas aux types séreux. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de pourcentage précis dans la littérature concernant les pourcentages de haut grade tous types histologiques confondus, séreux ou non.

On a donné que chez les patientes de type séreux, 85 à 90 % sont de haut grade et que chez les patientes de type non séreux, la plupart sont de bas grade, il est proposé d'"approximer" le pourcentage de patientes de haut grade en passant par celles dans le type séreux. Nous ne modifions pas ce point-là.

Sur le deuxième point, le pourcentage de patients avec une mutation BRCA, le taux de mutation BRCA diffère énormément selon les sources : entre 10 et 38 %. Cela a été référencé dans les différents avis de LYNPARZA et des autres inhibiteurs de PARP. Nous proposons de prendre les données les plus récentes de la littérature. Je vous renvoie à un

document de l'INCa sur le cancer de l'ovaire, les inhibiteurs de PARP et le parcours des patientes en génétique oncologique de septembre 2017 qui fait état d'une fourchette entre 19 et 31 % de femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire avec une mutation BRCA 1 ou 2 germinale ou somatique. Nous proposons de prendre cette fourchette.

Le dernier point, c'était au sujet du pourcentage de patientes diagnostiquées directement à un stade avancé. Dans le projet d'avis, c'était 75 %. Le laboratoire souhaite que l'on prenne 81 % en se basant sur les données de la base ESME. Il y a un rapport qui a été fourni dans le dossier sur cette base ESME. Dans ce rapport, notamment dans le synopsis, il est noté non sur blanc que 75 % de patientes sont diagnostiquées à un stade avancé. Il y a une approximation et une moyenne qui ont été faites mais par rapport à des données qui ne sont pas juste pour obtenir ce 81 %. Il nous semble que ce n'est pas acceptable. Nous proposons de rester sur 75 % de patientes diagnostiquées à un stade avancé.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Au total, c'est combien ?

[REDACTED], pour la HAS.- Cela fait une fourchette entre 350 et 580 par an.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le laboratoire demande 548. Je pense que les calculs sont toujours un peu approximatifs et que nous pouvons accéder à leur demande, si vous êtes d'accord. Nous sommes dans la fourchette.

Avez-vous d'autres commentaires ?

M. le D^r BIRGE.- La survie sans progression n'est pas un critère radiologique et non pas un critère clinique. Les patientes vivent plus longtemps avec une imagerie normale, mais nous ne savons rien de leur état clinique dans ce contexte.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous passons au vote. Le laboratoire demande un ASMR III.

(Il est procédé au vote.)

Au téléphone

A ? ASMR IV.

B ? ASMR IV.

C ? ASMR III.

D ? ASMR IV.

E ? ASMR III.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pouvons-nous reprendre les votes au téléphone, quand nous avons un problème de comptage ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'accord.

A ? IV

B ? IV

C ? III

D ? IV

E ? III

ASMR III : 7 voix

ASMR IV : 9 voix

M^{me} DEGOS, Présidente.- Cela reste ASMR IV. Sur la population cible, puisqu'ils demandent qu'on la prenne, qui est pour dans la salle ?

(Il est procédé au vote.)

Au téléphone ?

A ? Oui.

B ? Oui.

C ? Oui.

D ? Oui.

E ? Oui.

Pour la modification : 15 voix

Abstention : 1

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous restons ASMR IV et nous accédons à la demande pour la population cible qui devient de 548 patientes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons préciser la fourchette pour être plus rigoureux dans le calcul. Cela ferait une fourchette entre 350 et 580.

M^{me} le D^r DEGOS.- Après les calculs très précis d'■■■■.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Validés par le service et la Commission.

