



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 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 – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M^{me} Simonin ne peut pas participer à l’examen.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez LYNPARZA, spécialité à base d’olaparib, dans son extension d’indication obtenue en juin 2019 : « en monothérapie dans le traitement d’entretien des patientes adultes atteintes d’un cancer épithélial avancé (stades FIGO II 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 réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. »

Nous sommes en traitement d’entretien après une réponse à une chimiothérapie en première ligne.

LYNPARZA a déjà été évalué par la Commission en juin 2015 en traitement d’entretien toujours après chimiothérapie mais en deuxième ligne et puis. La commission avait considéré qu’il avait un SMR important et une ASMR IV par rapport au placebo.

Je rappellerai juste un point sur la stratégie thérapeutique. Après la chirurgie initiale de diagnostic et d’exérèse (en première ligne), la chimiothérapie standard systémique de première ligne est souvent une association de platine et de taxane, habituellement carboplatine et paclitaxel. Certaines recommandations préconisent également l’utilisation d’un anti-VEGF, AVASTIN, indépendamment du statut BRCA, en association à la chimiothérapie, chez les patientes de mauvais pronostic, c’est-à-dire celles qui ont eu une chirurgie incomplète, un stade FIGO IV ou une forte masse tumorale. Le traitement par AVASTIN peut également être poursuivi en traitement d’entretien mais uniquement s’il a été utilisé en association avec la chimiothérapie.

À l’appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats d’une étude de phase III, SOLO1, étude de supériorité, randomisée en double aveugle, comparant olaparib au placebo en traitement d’entretien après la chimiothérapie. 391 patientes ont été randomisées : 260 dans le groupe olaparib et 131 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes étaient comparables entre les groupes : âge médian de 53 ans, statut de performance ECOG de 0 pour une majorité d’entre elles. Elles étaient atteintes de tumeurs de l’ovaire dans 85 % des cas. Elles avaient une mutation BRCA1 dans plus de 70 % et cette mutation était d’origine germinale pour 98 % des patientes.

Conformément aux critères d’inclusion, toutes les patientes avaient reçu une chimiothérapie à base de platine sans avoir reçu du bevacizumab. La dose d’olaparib était de 300 mg deux fois par jour conformément conforme à la posologie validée par l’AMM.

Au niveau des résultats cliniques, à la date de l’analyse principale, analyse finale pour le critère de jugement principal, qui était la survie sans progression, après un suivi médian d’environ 41 mois, la supériorité de l’olaparib par rapport au placebo a été démontrée sur la survie sans progression évaluée par l’investigateur. Il y avait une médiane de survie sans

progression de 13,8 mois dans le groupe placebo, qui n'était pas atteinte dans le groupe olaparib avec un HR à 0,30.

La supériorité de l'olaparib a été démontrée sur un critère de jugement secondaire hiérarchisé, le délai jusqu'à la deuxième progression, avec une médiane de 41,9 mois dans le groupe placebo, non atteinte dans le groupe olaparib avec un HR à 0,50.

Il y avait un deuxième critère de jugement hiérarchisé qui était la survie globale, mais elle n'était atteinte dans aucun des deux groupes.

Pour les données de tolérance, dans cette étude, elles sont assez conformes au profil de tolérance connu de l'olaparib. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont des événements gastro-intestinaux, des événements hématologiques, notamment des anémies, ainsi que des céphalées, une asthénie et des arthralgies. Il y a eu plus d'événements indésirables graves dans le groupe olaparib (20,8 % versus 12,3 %). L'événement indésirable plus fréquent était les anémies retrouvées chez plus de 6 % des patientes du groupe olaparib.

Il y avait également plus d'arrêts de traitement dans le groupe olaparib par rapport au groupe placebo (11,5 % versus 2,3 %). Il n'y avait pas de décès lié au traitement dans ces études. Parmi les événements d'intérêt particulier, il y a eu des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes mais qui étaient déjà connus.

Il n'y a pas eu de contribution patients.

Nous avons deux expertises : celle de Monsieur Dufour à qui je passe la parole et celle de M. Mignot dont je rappellerai les discussions.

M. le P^r DUFOUR. - Je ne vais pas reprendre l'étude qui a été bien décrite. La problématique dans l'étude, c'est que les patientes ne recevaient pas de bevacizumab alors que c'est un des standards thérapeutiques dans les cancers de l'ovaire de haut grade. Ce n'est pas systématique, mais le traitement est toujours à base de chimiothérapie, en général association de carboplatine et TAXOL, à laquelle on peut ajouter ou non de l'AVASTIN. Le gain est actuellement discuté, mais ça fait partie des stratégies thérapeutiques.

Dans l'étude, le critère d'inclusion, c'est qu'elles n'aient pas eu de bevacizumab. C'est la seule problématique que l'on a. L'augmentation de la survie sans progression est cliniquement pertinente avec un hazard ratio de 0,30, non atteinte sur un suivi médian de 41 mois dans le bras expérimental. On n'a pas de données de survie globale, puisque ce n'est pas mûre. Mais sur la survie sans progression, quand on regarde les courbes, elles sont très nettement séparées et le restent avec peut-être une ébauche de plateau mais qui reste à confirmer.

Sur le plan de la pertinence clinique, le résultat me semble important, en particulier dans le cadre d'un cancer de l'ovaire. Le fait d'allonger la survie sans progression est important en termes de qualité de vie pour les patientes. Les rechutes de cancers de l'ovaire, habituellement, c'est sur des plans de carcinomatoses péritonéales qui sont une situation

particulièrement difficile, puisque cela se traduit par des nausées, des vomissements, un état occlusif et très peu de traitements disponibles à ce stade.

Au point de vue toxicité, cela a été rapporté. La toxicité est plus importante, mais nous comparons à un placebo. C'est évident. Il y a une réserve, soulignée auparavant, sur les syndromes myélodysplasiques. Nous les avons déjà vus avec d'autres anti-PARP. Il n'y en a pas beaucoup, mais il y en a quand même (1,2 %). Il faudra voir dans le suivi ce que cela devient, si cela se confirme. C'est un élément important.

C'est une étude de bonne qualité (phase III en double aveugle multicentrique). Le gain en survie sans progression est cliniquement pertinent. L'ampleur de l'effet également très importante. On n'a pas l'habitude de voir cela dans les pathologies ovariennes. Cela rappelle les résultats décrits dans le cancer du sein avec l'HERCEPTIN au départ.

Il y a une toxicité, mais elle est gérable et acceptable. Une étude de qualité de vie a été faite. Elle ne montre pas d'effet délétère. C'est statistiquement en faveur du produit expérimental, mais c'est de trois points, ce qui n'est pas cliniquement pertinent. On ne peut rien en dire de plus.

Il y a des réserves. Cette étude ne concerne que des patientes qui n'ont pas reçu de bevacizumab. Nous n'avons pas de données dans ce cadre. Dans l'avis, il faudra souligner cette singularité. L'évaluation a été faite par l'investigateur alors que c'était prévu par un comité indépendant. Puis il y a cette réserve sur les syndromes myélodysplasiques.

Pour moi, le produit apporte un plus clairement en première ligne avec un effet important. On n'a pas de données de survie globale. Le SMR est pour moi important. Je pense que l'ASMR est de niveau III compte tenu de l'importance de l'effet, mais il y a de réserve sur le fait que nous n'avons pas de survie globale et pas de données avec le bevacizumab. Cela pourrait faire un IV au lieu d'un III, mais pour moi, le produit change un peu les données du problème.

Vous allez donner l'avis de Laurent Mignot ?

M. LE PRÉSIDENT. Oui.

■ pour la HAS.- Oui. Dans le rapport que vous avez reçu, Laurent Mignot revient sur les résultats. Je n'y reviens pas. Il rappelle que deux objectifs secondaires qui ne sont pas hiérarchisés mais qui confirment l'efficacité du produit : l'intervalle de temps entre la randomisation et le début du premier traitement ultérieur et le délai médian jusqu'au deuxième traitement ultérieur.

Il rappelle que la tolérance du produit est maintenant bien connue, que les toxicités de grade supérieur ou égal à III sont essentiellement hématologiques (neutropénie, anémie), mais qui sont gérées par des adaptations de dose, voire des arrêts de traitement (qui concerne moins de 10 % des cas). Le risque ultérieur de myélodysplasie et de leucémie est connu.

Il fait un focus sur le bevacizumab. Selon le référentiel de Saint-Paul-de-Vence, le bevacizumab est privilégié chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire de haut grade

avec une masse tumorale importante ou une résection chirurgicale incomplète. Il dit que le bénéfice global du bevacizumab existe mais est modeste. En cas de mutation BRCA, le bénéfice est mal connu et il semble moins efficace qu'en l'absence de mutation ou moins efficace que l'olaparib.

M. Mignot confirme que la plupart des patientes incluses dans l'essai étaient, pour la plupart, éligibles au bevacizumab, mais que l'utilisation du bevacizumab avait sans doute été interdite du fait d'une crainte d'une interaction entre l'olaparib et le bevacizumab, mais qu'il n'y avait pas de perte de chance pour les patientes, car le bénéfice du bevacizumab est modeste et il peut être utilisé en deuxième ligne.

En conclusion, je cite : « Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III et IV qui présentent une mutation de BRCA, l'adjonction de l'olaparib en entretien au traitement médicochirurgical classique est clairement un bénéfice significatif même si on ne sait pas avec certitude si ce bénéfice est meilleur en utilisant l'olaparib en première ou en deuxième ligne. »

À la période du diagnostic et à l'instauration du traitement, on ne connaît pas le statut du BRCA qui met à un à deux mois à arriver. Si le résultat BRCA revient positif en cours d'une association chimiothérapie + AVASTIN, il paraît logique, comme ça a été le cas dans l'ATU, d'arrêter l'AVASTIN et d'utiliser l'olaparib en traitement d'entretien, voire en fonction des dernières données d'utiliser les deux produits concomitamment : refuser l'utilisation de l'olaparib si la mutation vient d'être découverte alors que le traitement par AVASTIN est déjà débuté est logique en fonction de l'étude SOLO1 mais paraît peu rationnelle eu égard au bénéfice de l'olaparib.

Voilà les conclusions de M. Mignot.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Patrick, est-ce que l'AVASTIN est un comparateur cliniquement pertinent ?

M. le Pr DUFOUR.- Ce n'est pas évident, car des études en sous-groupe avec bevacizumab montrent qu'il n'y a pas de gain chez les patients mutés, voire même que ce serait moins bien. Mais ce sont des études en sous-groupe. Le mettre en comparateur ne me paraît pas très logique. Tel que monté, cela me paraît cohérent.

La problématique de fond de ce dossier, c'est que le traitement d'induction est sans bevacizumab alors que, normalement, beaucoup en mettent. Ce que dit Laurent est vrai : si on a le résultat de BRCA1, on peut arrêter, mais cela dépend des sites, mais il faut un mois à un mois et demi pour l'avoir. La moitié du traitement de chimiothérapie est fait. Donc, l'arrêter ?...

J'aurais été plutôt pour donner une valorisation de façon globale mais en disant que nous n'avons pas de données disponibles pour les patientes prétraitées avec bevacizumab. C'est la réalité des choses.

Il y a une étude qui montre que l'association des deux n'est pas délétère.

██████████, pour la HAS.- Cette étude évalue l'olaparib donné en plus de bevacizumab en entretien. Dans un des deux groupes, ils le donnent l'olaparib en plus du bevacizumab en entretien.

M. le Pr DUFOUR.- C'est dans l'ovaire ou le sein ?

██████████, pour la HAS.- L'ovaire.

M. le Pr DUFOUR.- C'est rassurant.

M. le Pr GUEYFFIER.- Peut-on expliquer cette discordance entre cette survie sans progression qui a l'air d'être altérée de façon majeure et l'absence de gain apparent sur la survie globale ? Elle n'est certes pas mature, mais il y a 20 % de décès dans chaque groupe. N'est-ce pas légitime de ne pas déjà voir quelque chose alors qu'il y a 21 % de décès dans le groupe olaparib ? Cette discordance est quand même gênante.

M. le Pr DUFOUR.- Le problème, c'est de savoir ce qu'ils ont eu au moment de la rechute. D'autres traitements en termes de chimiothérapie peuvent être faits. Effectivement, avec un tel delta en survie sans progression, nous pourrions nous attendre à quelque chose en survie globale.

J'insiste : la survie sans progression dans cette pathologie, c'est important. La rechute, c'est la carcinomateuse péritonéale. Si nous pouvons la retarder de plus d'un an, cela a une importance clinique pour les patients. Nous n'avons pas les données de survie globale. Les données qu'ils donnent en temps du délai jusqu'à progression et du délai jusqu'au premier traitement découlent de la survie sans progression. C'est différent.

M. le Dr BLONDON.- Je voulais dire à peu près la même chose que François. Nous sommes surpris de voir, même si les données ne sont pas matures, qu'il n'y a pas de différence du tout : 20 % en survie globale au moment de la date de point. Les courbes de survie qui sont données, pas matures, se croisent trois fois. Il me paraît difficile de donner un ASMR de niveau III sans données de survie globale.

M. le Pr DUFOUR.- Nous sommes dans une pathologie très particulière. La rechute est un événement particulièrement grave, car elle se présente sous forme de carcinomateuse péritonéale, pour laquelle nous n'avons pas grand-chose comme traitement (pour ne pas dire rien) avec une altération de la qualité de vie importante. Ce serait un retard de deux ou trois mois, ce serait discutable, mais là, l'allongement sur la survie sans progression est très important. Pourquoi cela ne se traduit pas sur la survie globale ? Je n'ai pas d'explication.

M. le Dr LENGLINÉ.- Sur la toxicité hématologique et le risque de survenue de myélodysplasie et leucémie aiguë, je l'avais dit au cours de la précédente évaluation. C'est assez inquiétant que des leucémies surviennent et plus inquiétant, car c'est utilisé dans des lignes moins avancées. Les patientes vont les recevoir pendant plus longtemps. Il faut être vigilant. Cela interpelle. Dans l'étude, il y a trois leucémies aiguës myéloïdes. C'est une maladie extrêmement rare. Cela ne semble pas anodin.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je voudrais qu'on insiste énormément pour avoir les données de survie globale quand elles seront matures. Si elles restent identiques ou un peu supérieures dans le groupe l'olaparib, c'est de nature à remettre en question ce que nous allons décider.

[REDACTED], pour la HAS.- Une étude a été demandée pour l'AMM pour la survie globale mature.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous demanderons dans l'avis à avoir les résultats de l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- De toute façon, oui.

M. le D^r BIRGE.- Si j'en crois le projet d'avis, la survie sans progression est radiologique et elle n'est pas sur de la clinique. J'entends ton argument : la carcinose, c'est étonnant. Mais une augmentation de diamètre d'une image échographique ou de scanner, cela me gêne moins.

M. le P^r DUFOUR.- Dans le cancer de l'ovaire, quand il y a des nodules péritonéaux, on ne tarde pas à avoir des complications derrière.

M. le P^r GUEYFFIER.- Cela restera sur une survie globale.

M. le P^r DUFOUR.- Les données de survie globale ne sont pas matures, mais cela devrait se dégager. Une telle augmentation de la survie sans progression, cela a une signification. Dans les dossiers que l'on discute, on a rarement un hazard ratio à 0,3 sur des effectifs qui ne sont pas petits dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Sans autre question, je n'ai rien à ajouter à ce que dit Patrick et aux réflexions des uns et des autres en termes d'intérêt du produit. Nous sommes un peu frustrés par l'absence de la survie globale malgré l'importance de la survie sans progression avec l'avantage que cela représente dans cette maladie.

Nous allons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important.

M. le P^r DUFOUR.- Nous votons chez les patients tels que dans l'étude, qui n'ont pas eu de bevacizumab, ou nous votons globalement, indépendamment du bevacizumab.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est global.

M. le P^r DUFOUR.- Oui. Je pense. Il faudra préciser dans l'avis.

M. LE PRÉSIDENT.- Voilà, nous pourrions apporter des précisions dans l'avis.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il faut se prononcer dans l'indication de l'AMM. Si vous voulez sortir un périmètre particulier, il faudra.

M. le P^r DUFOUR.- Non, mais on peut informer que nous n'avons pas les données, faire un signal.

M. LE PRÉSIDENT.- SMR important demandé par le laboratoire. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 12 voix

SMR modéré : 4 voix

Le laboratoire demande un ASMR de niveau III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 2 voix

ASMR IV : 11 voix

ASMR V : 2 voix

Abstention : 1

Merci beaucoup.

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

