



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 novembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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} GRANDE, pour la HAS.- C’est [REDACTED].

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n’y a pas de lien pour ce dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons une demande d’inscription sur les deux listes, Sécurité sociale et collectivité, pour LYNPARZA à base d’olaparib, inhibiteur du PARP, dans une nouvelle indication, le cancer du pancréas métastatique chez des patients présentant la mutation BRCA1/2 et dont la tumeur n’a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d’une chimiothérapie de première ligne.

En résumé, c’est un traitement d’entretien qui vient après un délai de 16 semaines après avoir administré le traitement de première ligne. Nous n’aurions pas observé de progression de la tumeur depuis le traitement de première ligne. On attend quatre mois et on propose le traitement comme un traitement d’entretien présenté en comprimé par voie orale, prise quotidienne, et on continue.

Pour rappel, LYNPARZA a deux autres indications évaluées par la Commission, le cancer du sein métastatique et le traitement d’entretien du cancer de l’ovaire métastatique à partir de la deuxième ligne.

Le dossier actuel qui concerne le cancer du pancréas métastatique avec la mutation BRCA1/2 est fondé sur une étude de phase III, nommée POLO. C’est une étude randomisée en double aveugle versus placebo chez les patients dont la maladie est sans progression durant 16 semaines après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Habituellement la chimiothérapie à base de platine donnée en première ligne, c’est le FOLFIRINOX qui associe un certain nombre de molécules, dont le 5FU, l’irinotécan, l’oxaliplatine.

Le critère principal était la survie sans progression et le critère secondaire hiérarchisé était survie globale. Les autres critères secondaires ne sont pas du tout maîtrisés sur le plan de la maîtrise du risque alpha donc sont donnés uniquement à titre exploratoire.

La randomisation était effectuée selon un ratio 3/2. L’étude a inclus un total de 154 patients, 92 dans le groupe olaparib et 62 patients dans le groupe placebo.

Le laboratoire AstraZeneca sollicite pour ce dossier un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Je ne citerai pas tout de suite les résultats de cette étude. Je laisse nos deux experts, le Professeur Dufour et le Docteur Blondon. J’espère que pour M. Blondon, nous aurons le micro qui marchera. Il a fait un rapport, chacun vous a transmis son rapport.

Je laisse la parole à nos deux experts.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous commençons par M. Dufour.

M. le Pr DUFOUR.- Je veux bien commencer. J'espère que Hugues aura accès à son micro puisqu'il a un avis différent du mien. Il est important d'avoir les deux.

Le dossier concerne le cancer du pancréas métastatique. Cela ne concerne pas la situation adjuvante ou le localement avancé, dont le pronostic est complètement différent.

Actuellement, le cancer du pancréas métastatique a un pronostic extrêmement défavorable. La médiane de survie globale est autour de 12 à 14 mois environ avec une première ligne et une deuxième ligne quand cela est possible.

Les traitements de première ligne actuellement reconnus, validés et utilisés, c'est en Europe essentiellement le FOLFIRINOX. [REDACTED] en a décrit les éléments. Le deuxième traitement, c'est GEMZAR-ABRAXANE, validé en première ligne, mais avec des difficultés d'accès, car l'ABRAXANE n'est pas en liste en sus ce qui limite son utilisation. Il est surtout utilisé en Amérique du Nord.

Il n'y a pas d'étude comparative entre les deux. Les taux de réponse sont assez voisins. Il y a peut-être des profils de toxicité différents. Peut-être que le GEMZAR ABRAXANE est un peu mieux supporté que le FOLFIRINOX, mais à l'utilisation, ce n'est pas si évident.

Une fois que les malades ont évolué, car ils le font tous, pour les traitements de deuxième ligne, il n'y a pas de consensus sur ce type de traitement. Il doit être proposé un switch entre les deux traitements initiaux. Quelqu'un qui est sous GEMZAR ABRAXANE doit pouvoir avoir du FOLFIRINOX. L'inverse est beaucoup plus compliqué puisque GEMZAR ABRAXANE n'a pas l'AMM en deuxième ligne. Comme autres traitements, on a la gemcitabine qui a été pendant longtemps le traitement standard avant le FOLFIRINOX s'impose à la fois en métastatique et en adjuvant.

Tous ces médicaments qui sont dans le FOLFIRINOX (5FU, oxaliplatine et irinotécan) sont de vieux médicaments. Le 5FU, c'est 56, et oxaliplatine et irinotécan, c'est 96. L'ABRAXANE, c'est 1995. Et il en est pareil pour le GEMZAR. Nous n'avons pas beaucoup de médicaments depuis une trentaine d'années.

L'étude a été portée sur une mutation particulière, gène BRCA1/2. Le cancer du pancréas est une tumeur pour laquelle il y a énormément de mutations et donc de voies alternatives. Cela explique les déconvenues que nous avons avec les traitements ciblés associés à la chimiothérapie.

Les patients qui ont une mutation BRCA1/2, ce n'est pas beaucoup des patients : entre 4 et 5 % à avoir un cancer du pancréas métastatique. Ils ont des troubles de réparation des acides nucléiques et de l'ADN. Ils ont du mal à réparer ces lésions, notamment les lésions double bris, c'est-à-dire qui entraîne une double cassure, ce qui est le cas avec les sels de platine. Ce sont des alkylants bifonctionnels. Comme ils ont du mal à réparer, ils passent par des voies alternatives pour essayer de réparer, ce qui n'est pas toujours possible.

Parmi ces voies alternatives, il y a la PARP. Si nous inhibons en plus cette enzyme, il y a un effet synergique des deux anomalies, aggravant les lésions induites au niveau de l'acide nucléique et entraînant, plus ou moins rapidement, une létalité de ces cellules tumorales et avoir une activité bénéfique potentielle pour le patient.

■ en a parlé, ce schéma est validé dans le cancer du sein et dans le cancer de l'ovaire, dans des situations qui ne sont pas strictement identiques. Dans le cancer de l'ovaire, c'est en traitement d'entretien. Dans le cancer du sein, c'est en traitement en cours d'évolution ou il a été comparé à la chimiothérapie et pour l'ovaire, il a été comparé à un placebo comme c'est le cas ici.

L'étude proposée par le laboratoire est randomisée en double aveugle, comparant après un minimum de 16 semaines de chimiothérapie à base de sels de platine, donc du FOLFIRINOX (huit cycles), sous réserve que les patients ne soient pas évolutifs, un placebo et l'olaparib.

Le laboratoire rapporte une étude observationnelle dite en vie réelle avec plusieurs cohortes de patients. La cohorte qui correspond au périmètre de l'AMM, patients traités au stade métastatique par FOLFIRINOX, rapporte une survie globale de 14 mois avec un écart type de 12 à 16 mois et une durée médiane de survie sans progression de 9,8 mois. Le pronostic n'est pas bon.

Deuxième élément, le FOLFIRINOX est un schéma mal toléré. Les patients ont beaucoup de nausées et vomissements. Souvent, ils ne sont pas en très bon état général, ils sont souvent dénutris avec un contexte algique important, des troubles alimentaires assez marqués et des troubles digestifs avec diarrhée.

Il n'est pas évident de mener très longtemps le FOLFIRINOX à pleine dose puisque nous sommes gênés par une dégradation de l'état général, des problèmes de neuropathie et dans un nombre de cas non limités d'allergie à l'oxaliplatine, que l'on voit de plus en plus apparaître pour des raisons un peu mystérieuses et qui amène immédiatement à l'arrêt du traitement. On se retrouve dans des situations un peu difficiles.

Le but de l'étude était de voir si, avec un traitement ayant un mécanisme complètement différent et sans chimiothérapie associée, nous pouvions prolonger une période de survie sans progression puisque les malades sont non progressifs à ce moment-là. C'est pourquoi ils ont fait cette randomisation entre olaparib et traitement par placebo.

Le nombre de patients est de 160, avec 92 patients dans le bras expérimental et 62 dans le bras placebo. Les caractéristiques sont habituelles. La quasi-totalité des patients avait évidemment du FOLFIRINOX, puisque c'était un des critères d'inclusion. Le critère de jugement principal choisi est la survie sans progression à partir de la mise en route de la randomisation pour olaparib ou placebo.

Il y avait des analyses en sous-groupe qui portent souvent sur des effectifs relativement faibles. Il est difficile de les intégrer. Il y avait de très nombreux critères secondaires, non hiérarchisés et plutôt de nature exploratoire, mais donnant quelques informations.

Les résultats sont les suivants : en critère de jugement principal, un allongement de la survie sans progression qui passe de 3,8 mois avec le placebo à 7,4 mois avec l'olaparib, soit un gain de 3,6 en valeur absolue avec un écart type de 0,35 à 0,81 et un p significatif.

Dans les critères secondaires, on a étudié la survie globale. Les données ne sont pas encore matures, mais à la date de cut-off, il n'y avait pas de différence significative. La survie globale était de 18,9 versus 18,1 mois dans les deux bras. C'est supérieur à ce qui est observé habituellement dans le cancer du pancréas métastatique.

Parmi les autres données, même si elles sont exploratoires, je tiens à souligner que, pour les répondeurs, puisque c'est le même problème dans les thérapies ciblées, s'il y a des patients qui répondent et d'autres non, nous faisons un amalgame sur l'ensemble sur des effectifs pas très nombreux. Sous olaparib, il y a 23 % de réponse. Cela n'apporte pas grand-chose. Par contre, les répondeurs ont une durée de réponse longue, 24 mois, ce qui est rarissime dans un cancer du pancréas métastatique après traitement par FOLFIRINOX.

Sur les études de qualité de vie, il n'y a pas de différence, mais c'était exploratoire. Il y a peut-être une tendance pour un retard à l'aggravation de la douleur. Cela paraît surprenant. Je m'attendais à un résultat plus positif. En termes de tolérance, l'olaparib est moins bien supporté qu'un placebo. On pouvait s'y attendre. Mais les toxicités sont assez peu marquées, de l'ordre de 24 %. Nous avons l'habitude du produit dans le cancer de l'ovaire et le cancer du sein. Il est relativement bien toléré. Mais il y a de la toxicité, en particulier des problèmes d'anémie (dans 11 % des cas), une perturbation des tests hépatiques et une neuropathie dans 2 % des cas.

En synthèse, nous avons une étude relativement bien menée en termes de méthodologie, un résultat avec une survie sans progression significative et cliniquement pertinente, et pas de gain en survie globale.

Il y a des inconvénients à cette étude. Le principal inconvénient est qu'habituellement, quand un patient est métastatique et qu'il est non évolutif, nous avons tendance à poursuivre le même traitement qui a permis le contrôle de la maladie. Simplement, ce n'est pas toujours possible soit pour des raisons de toxicité soit parce que les patients en ont assez, parce qu'ils ne sont vraiment pas bien.

Deuxième élément, olaparib, en cas d'échappement, cela ne marche pas. Il y a eu deux ou trois études avec peu de malades montrant que le taux d'efficacité en cas d'évolutivité est égal à zéro. Il n'a pas de mise sur le marché aussi bien en France qu'aux États-Unis dans cette situation. Nous sommes dans une situation d'un cancer où le pronostic est effroyable pour lequel nous n'avons aucun nouveau médicament depuis 30 ans et où apparaît une molécule avec un mécanisme d'action différent permettant d'être mieux toléré que la chimiothérapie habituelle.

Stricto sensu, le comparateur aurait pu être plus idéal, soit la poursuite du FOLFIRINOX si possible soit un traitement au choix de l'investigateur. Je ne suis pas sûr que la gemcitabine fasse beaucoup mieux que cela en deuxième ligne, mais nous n'avons pas de preuve. Il n'y a pas de traitement validé en deuxième ligne.

Dans ces circonstances, et compte tenu des caractéristiques de ces patients à ce stade évolutif de la maladie, l'olaparib pour un sous-groupe de patients (4 à 5 %), stables sous FOLFIRINOX, avec une durée minimale de 16 semaines (c'est un peu court) pour lesquels nous n'avons plus rien derrière s'ils évoluent, cela permet de prolonger l'espace sans traitement. Cela permet peut-être au malade (mais cela reste à démontrer ; cela ne l'est pas, parce que nous n'avons pas dans l'étude) de récupérer d'un certain nombre d'effets secondaires et sur le plan état général et de reprendre un traitement. Dans l'étude, nous avons des données sur les traitements ultérieurs quand elle survient. La moitié des patients ont pu de nouveau recevoir du FOLFIRINOX. Leur état leur permettait de recevoir ce traitement en deuxième ligne.

Pour moi, le traitement est un apport intéressant dans cette situation très particulière, d'une pathologie d'un pronostic vraiment très péjoratif, qui permet de gagner du temps et une durée de réponse. Même si ce n'est que 23 % des patients, ce n'est pas rien dans un cancer du pancréas. Mais deux ans de réponse, c'est du jamais vu jusqu'à maintenant, à ma connaissance, dans cette situation.

Je pense qu'il faut avoir ce produit à disposition. Le laboratoire demande un SMR important et un ASMR IV. Pour moi, cela reste un SMR important comme nous l'avons donné avec des données relativement voisines dans le cancer de l'ovaire. L'ASMR IV peut se discuter compte tenu de la discussion sur le bras comparateur, mais il faut tenir compte du profil de ces patients très particulier.

Je serai partisan d'un SMR important et un ASMR IV voire V. Mais il faut vraiment garder ce produit. L'écarter pose problème.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. J'ai bien apprécié ton analyse. Dans la vraie vie, ces patients possiblement traités par LYNPARZA, il n'y en a aucun sous placebo vraiment. Ce n'est pas possible. Je ne comprends pas comment on a pu monter l'étude.

M. le P^r DUFOUR.- Quand nous regardons les résultats de l'étude observationnelle, nous sommes à 14 mois de survie globale. Le FOLFIRINOX en première ligne, c'est 11 mois de survie. La deuxième ligne permet de gagner trois mois. Si on peut prolonger un peu plus le traitement... parce que nous sommes obligés d'arrêter, soit parce qu'ils évoluent, car la totalité évolue. J'ai quelques patients qui ont eu un nombre incroyable de cycles de FOLFIRINOX, 45 à 50. Mais en 40 ans de carrière, j'en ai quatre. Il faut rester raisonnable.

À un moment, les malades en ont par-dessus la tête et ne vont pas bien. La chimiothérapie par FOLFIRINOX, c'est tous les 15 jours, une journée en hôpital de jour, 48 heures en traitement ambulatoire avec une pompe. Ils ont 12 jours tranquilles. Il y a des effets secondaires importants. La neuropathie est très handicapante. Ils ont des problèmes de nausées et vomissements constants, des problèmes de diarrhées et des réactions allergiques assez fréquentes avec l'oxaliplatine.

Un effet secondaire est apparu récemment avec irinotécan, l'hypersalivation qui est également gênante, malgré les traitements que l'on peut donner. Nous sommes dans un cas particulier. Il faut être pragmatique.

C'est peu de patients. En population cible, d'après moi, cela ne doit pas dépasser la centaine. Je crois que ce produit est utile dans une fraction de patients.

Si un patient est répondeur, qu'il a démarré avec des lésions hépatiques et qu'au bout de 16 semaines, elles diminuent de taille, il est logique de poursuivre le même traitement. Je me situe dans une autre façon, des malades qui n'évoluent plus, qui sont stables sur un ou deux mois par rapport aux évaluations. Ces malades vont de toute façon finir par évoluer. Si nous pouvons leur faire gagner plusieurs mois s'ils sont répondeurs et même plusieurs années, il paraît logique de pouvoir leur proposer ce type de traitement.

Le côté placebo, cela peut choquer. Mais quand on soigne ces malades (et je m'occupe de ces patients) au-delà de 12 cycles, c'est compliqué de poursuivre ces traitements.

M. LE PRÉSIDENT.- C'était le sens de ma question. Finalement, le non-traitement est audible.

Merci beaucoup Patrick. Nous passons à Hugues.

M. le D^r BLONDON.- Je ne vais pas revenir sur ce qui a été dit. Beaucoup de choses ont été dites sur l'étude, la pathologie et le fait que ce soit une indication de niche. C'est vraiment un tout petit nombre des patients qui ont un cancer du pancréas.

En revanche, j'ai une interprétation tout à fait différente de celle de Patrick, qui porte essentiellement sur deux points. Le premier point, c'est le critère d'évaluation principal. Dans toutes les études récentes qui ont apporté un progrès dans la prise en charge du cancer du pancréas métastatique, le critère principal des études était la survie globale. Nous comprenons bien pourquoi. Je pense que la survie sans progression dans le cancer du pancréas n'est pas un critère de substitution bien validé. Sa pertinence clinique est très discutable. L'interprétation radiologique de la progression dans le cancer du pancréas est compliquée. Nous voyons que, dans le groupe placebo de l'étude, il y a 10 % de réponses objectives, ce qui montre que les critères radiologiques sont influencés par d'autres paramètres que l'effet traitement.

Le critère principal de l'étude me pose problème. Le critère secondaire hiérarchisé, la survie globale, qui me paraît pertinent, ne montre absolument aucune différence, et non pas vis-à-vis d'un traitement, mais aucune différence vis-à-vis du placebo.

Le deuxième point sur lequel je diverge avec Patrick, c'est le bras comparateur. Je pense que chez des patients OMS 0, comme la plupart des patients de l'étude, qui ont un cancer du pancréas métastatique, le traitement de première ligne ne peut pas être un placebo. Le traitement habituel, c'est la chimiothérapie, poursuivie soit jusqu'à progression soit jusqu'à toxicité inacceptable. Il est vrai que le FOLFIRINOX est mal toléré, que l'on est vite confronté à des effets secondaires, notamment neurologiques, mais dans la vraie vie, la chimiothérapie est petit à petit

dégradée et poursuivie. En général, on arrête l'oxaliplatine au bout de 8 ou 10 cycles, c'est poursuivi par FOLFIRI, qui est bien toléré avec parfois des patients qui peuvent en bénéficier pendant longtemps, ou par 5FU.

Chez les patients répondeurs en bon état général, à mon sens, la pause thérapeutique n'est pas une option. Je suis très gêné par le groupe comparateur de l'étude. Quand on peut encore donner une chimiothérapie en première ligne, le traitement aurait dû se comparer à la poursuite de la chimiothérapie et non pas à un placebo. On ne donne pas de placebo dans ce type de pathologies. Je ne pense pas que la pause thérapeutique, comme je l'ai dit, soit une option habituelle.

C'étaient les principaux points. Du coup, je vois mal la place de ce médicament dans la prise en charge, du moins tant qu'il ne se sera pas comparé au traitement de référence, qui est la poursuite de la chimiothérapie.

J'en ai terminé, mais je peux répondre aux questions, si vous le souhaitez.

M. le P^r DUFOUR.- Si je peux revenir sur les propos de Hugues, je comprends ses réserves, mais nous ne pouvons pas dire que l'olaparib est un traitement de première ligne. En première ligne, ils ont tous de la chimiothérapie, ils ont tous du FOLFIRINOX. Après, c'est vrai que l'on dégrade, mais il reste quoi ? Quand on a supprimé l'oxaliplatine et l'irinotécan, il reste 5FU-LV. Je ne suis pas que sûr ce soit très efficace dans le cancer du pancréas métastatique.

La question sera de savoir si nous gardons ou pas indépendamment du crantage du produit. Je pense qu'il y a une indication potentielle (et ce serait dommage de ne pas l'avoir) chez les patients stables, qui ne sont pas encore en cours de réponse, mais qui sont stables, après un minimum de 16 semaines (d'après moi, nous pouvons aller jusqu'à 12 cycles, mais ce n'est pas toujours évident) ou qui ne supportent plus ou ne veulent plus du traitement. L'olaparib, dans ce cas, paraît une option raisonnable.

M. le D^r BLONDON.- Je pense que, sauf cas très particuliers de patients qui ne supportent plus le traitement, la pause thérapeutique n'est pas une option thérapeutique en première ligne. Je pense que nous sommes clairement en première ligne, puisque les patients ne sont pas progressifs. C'est la poursuite de la première ligne de traitement pour laquelle on propose un placebo. C'est compliqué. Nous ne sommes pas certains de ne pas faire perdre de chance en donnant de l'olaparib par rapport à une chimiothérapie standard dont l'efficacité est bien démontrée par des études, par des phases III, et sur la survie globale. Clairement.

M. le P^r DUFOUR.- Je ne pense pas que l'on puisse parler de perte de chance dans la mesure où la survie globale est la même.

M. le D^r BLONDON.- Potentielle ! C'est la même par rapport au placebo par rapport au traitement de référence.

M. le P^r DUFOUR.- Non, c'est survie globale avec les traitements derrière. La survie globale est du départ de la randomisation au décès du patient. Ce n'est pas du début du traitement à l'arrêt du placebo.

M. le D^r BLONDON.- J'entends bien.

M. le P^r DUFOUR.- Il n'y a pas de perte de chance.

M. le D^r BLONDON.- On ne peut pas dire que de ne pas avoir donné un traitement pendant quelques semaines ou mois ne peut pas avoir dégradé la survie globale, selon la définition usuelle, par rapport à un traitement conventionnel. Je reste sur ce point.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. C'est compliqué. C'est un cancer épouvantable et nous devons regarder ces résultats avec encore plus d'attention.

Il y a une contribution patients.

M. Le P^r THIERRY.- En fin de compte, c'est une association non agréée, une petite association. C'est l'association des pancréatites chroniques héréditaires ou pancréatites familiales. Elle offre surtout un support aux familles et aux patients. La présidente a répondu, mais sans se positionner sur la thérapeutique de façon générale et sur l'olaparib, c'est surtout une association de soutien. On ne peut pas en dire plus.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Il y a quelques questions.

M. Le P^r MERCIER.- J'étais très frappé par ce qu'a dit Patrick Dufour. Certains patients ont une survie prolongée et d'autres non sous olaparib.

Une des lettres à l'éditeur du *New England* du 10 octobre fait remarquer que si on reprend la figure n° 2 de l'article original dans une échelle semi-logarithmique, on voit qu'il y a deux exponentielles. Un groupe a une demi-vie de 2,5 mois et l'autre groupe de 20 mois. Qu'est-ce qui pourrait expliquer une différence biologique pour avoir une réponse aussi différente entre deux groupes de patients ? Qu'est-ce qui pourrait les différencier ?

M. le P^r DUFOUR.- Une des pistes (mais il faudrait la démontrer), c'est que la tumeur a énormément de mutation. Quand vous jouez sur une voie, une autre s'active. Il est possible que chez un certain nombre de patients, cette voie ne fonctionne pas, et donc on n'a pas de gain observé. Cela reste à démontrer. Nous l'avons souvent dans les thérapies ciblées. Nous en avons souvent discuté. Il y a un groupe qui répond et pour qui c'est utile. Pour le reste, ça n'apporte pas grand-chose. Le problème est d'identifier ce groupe. À ma connaissance, ce n'est pas possible. C'était pareil pour l'ovaire et le sein.

Au sein des mutations BRCA1/2, quelles sont celles qui vont répondre à un inhibiteur de PARP ? Nous ne pouvons pas le dire.

M. Le P^r MERCIER.- On pourrait dire que c'est une ASMR IV pour ce groupe de patients alors que l'ASMR serait de V pour les autres. La difficulté, c'est de différencier ces deux groupes à l'avance pour ne pas imposer un traitement qui ne fonctionne pas à des patients et au contraire une perte de chance pour ceux qui pourraient en bénéficier.

M. le P^r DUFOUR.- Sur le plan de l'évolution, dans le cancer du pancréas, on sait vite si cela marche ou pas. En un mois ou six semaines, on sait si cela marche ou pas. Il suffit de regarder le patient (on commence par la clinique) et l'imagerie des marqueurs. J'en vois un paquet. Je ne me pose pas 40 000 questions pour savoir si c'est évolutif ou pas. Quand je vois entrer le malade en salle de consultation, je sais ce qui se passe.

Après, c'est pragmatique et c'est de la clinique. On ne va pas attendre que ce soit en échappement. On sait assez vite si le traitement sera profitable ou non. Si on ne le prend pas, ce qui peut se discuter compte tenu de notre méthodologie, on ne pourra jamais le prendre, car on sait que cela ne marche pas quand c'est évolutif. On ne pourra jamais le proposer au patient.

Je suis d'accord qu'il aurait été préférable de faire un essai randomisé avec le meilleur choix. Cela ne peut pas être le FOLFIRINOX, mais ça peut être de la gemcitabine, du FOLFIRI. Je serais partisan de restreindre aux patients stables et qui ne sont pas en cours de réponse, quelqu'un qui répond à quatre cures et doit aller jusqu'à six ou quelqu'un pour lequel la tumeur n'évolue plus. On sait que cette situation ne va pas durer très longtemps, sauf exception. Ou alors des patients qui ne veulent plus poursuivre le traitement par toxicité ou parce qu'ils n'en veulent plus compte tenu des effets secondaires. C'est un petit groupe de patients qui pourrait être raisonnable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je soutiens Patrick. C'est un cancer très grave avec pronostic effroyable où il n'y a pas vraiment grand-chose à proposer. C'est un nouveau mécanisme thérapeutique qui a une raison mécanistique de marcher sur un certain nombre de mutations dans le cancer du pancréas. Nous avons l'expérience de ce traitement dans d'autres types de cancer, donc les effets secondaires sont relativement bien maîtrisés. Il manque un bras à cette étude, celui de la comparaison, par exemple, au choix de l'investigateur. Mais que l'on ne mette pas un SMR important, je le comprends, mais ne pas prendre le médicament, je suis très inquiète.

M. le D^r BLONDON.- Si je peux répondre à Françoise, il faut préciser que certes c'est un nouveau mécanisme d'action et que le cancer du pancréas est un cancer grave, mais rappelons tout de même que cette molécule concerne un très très petit sous-groupe de patients atteints de cancer du pancréas.

Par ailleurs, je ne suis pas sûr que le fait que la maladie soit effroyable, ce qui est une réalité, malheureusement, à laquelle je suis confronté fréquemment, doive nous conduire à diminuer notre niveau d'exigence pour des résultats cliniques pertinents chez ces patients.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je n'ai pas dit que nous allions diminuer, mais que nous pouvions avoir une certaine tolérance avec une évaluation qui n'est pas optimale. Ce n'est pas tout à fait pareil.

Puis, le petit groupe de patients, c'est plus un argument pour prendre le médicament puisque ces patients bien choisis pourraient en bénéficier.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas certain. Je pense que ce n'est pas démontré.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un pari.

M. le D^r BLONDON.- On peut le voir comme cela, absolument.

M. le P^r GUILLOT.- Il est vrai que je suis très gêné par le design de l'étude. Nous ne savons pas très bien, du coup, quelle est la place de l'olaparib. Il n'y a pas de bras comparateur. Cela me gêne beaucoup comme Hugues.

Par ailleurs, les chiffres observés, comme le souligne Patrick, sont à retenir. Je crois que ne pas garder ce produit, c'est une perte de chance pour un petit groupe de patients.

Je suis surpris du taux de réponse objective : 23 % olaparib dans le groupe et 11,5 % dans le groupe placebo. Comment expliquer ces 11,5 % dans le groupe placebo dans cette maladie effroyable ?

Pour finir mon intervention, je crois qu'il faut le prendre mais en dégradant de manière précise le SMR, parce que la qualité de la démonstration n'est pas au rendez-vous.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'évaluation de la réponse est faite radiologiquement. Il suffit de la tourner un peu la radio pour avoir des résultats qui ne sont pas identiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Du coup, on se fiche un peu de l'évaluation radiologique.

M. le D^r BLONDON.- Du coup, le critère principal de jugement tient compte de l'évaluation radiologique.

M. le P^r GUILLOT.- Tout à fait, en cancérologie, ce n'est pas choquant.

M. le D^r BLONDON.- Elle n'est pas fiable dans le cancer du pancréas. L'étude nous offre un bras placebo, ce que nous n'avons jamais eu en première ligne du cancer du pancréas, ce qui nous permet d'apprendre des choses, notamment qu'il y a des réponses objectives radiologiques sous placebo.

M. le P^r THIERRY.- Si nous sommes dans le cas de figure où la survie sans progression n'est pas systématiquement reliée à la survie, la qualité de vie devrait être un critère principal. Sur le sous-groupe répondant, dans l'étude, y a-t-il au moins un bon suivi de la qualité de vie, de la préférence patients, qui à mon avis, est un élément déterminant ? Est-ce que cela ressort vis-à-vis du placebo ?

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas dégradé par rapport au placebo, mais c'est documentaire et pas démonstratif.

M. le P^r DUFOUR.- Il n'y a pas d'étude plus spécifique chez les répondeurs non plus.

Sur l'évaluation radiologique, je serais plus nuancé. Ce n'est pas le localement avancé. Le localement avancé est compliqué en radio. C'est une infiltration au niveau de la loge pancréatique, au niveau des vaisseaux... Cela peut varier en fonction de la personne qui lit le scanner. Mais dans le métastatique, il y a une boule visible, on prend la mesure.

M. le D^r BLONDON.- Dans le péritoine, c'est plus difficile à évaluer.

M. le P^r DUFOUR.- Nous les voyons quand même. Le péritoine pur, ce n'est pas beaucoup. Habituellement, ils sont hépatiques et ganglionnaires, puis après, au niveau du péritoine.

Je comprends. Dire que l'on ne les traite qu'avec un placebo, non. Ils ont un traitement de chimiothérapie, puis olaparib, puis de la chimiothérapie derrière. On ne peut pas raisonner comme cela.

M. le D^r BLONDON.- C'est un bras placebo.

M. le P^r DUFOUR.- Une durée de réponse de deux ans, dans le pancréas, je n'en ai jamais vu.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est indiscutable.

M. le P^r CLANET.- Je suis frappé dans ce que dit Patrick par les 23 % qui arrivent jusqu'à deux ans. Vous parliez de la survie sans progression dans le groupe placebo, mais y a-t-il des patients du groupe placebo qui arrivent à avoir une survie de deux ans ?

M. le D^r BLONDON.- Je n'ai pas vu. Je ne sais pas.

M. le P^r MERCIER.- Est-ce que, dans le groupe placebo, la survie des deux ans est trouvée ? 11 % des gens ont une survie sans progression, mais est-ce que la survie globale est retrouvée dans le groupe placebo chez quelques patients aussi ?

M. le P^r DUFOUR.- Je recherche dans le dossier. Je crois que la réponse existe. Peut-être l'a.

M. le P^r DUFOUR.- La durée médiane de réponse est plus longue dans le bras olaparib, 24,9 mois avec intervalle de confiance de 14,75 à non atteint, et dans bras placebo, c'est 3,7 mois avec un intervalle de confiance de 2,1 à non atteint.

Il faut raisonner par rapport à ce que nous avons déjà donné auparavant. Dans l'ovaire, nous avons une approche identique. Certes, nous étions en deuxième ligne, mais nous avons plus de molécules dans l'ovaire que dans le cancer du pancréas, mais c'était une étude olaparib versus placebo, dans laquelle nous avons donné un SMR important et ASMR V.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas la même pathologie ni la même évolutivité.

M. le P^r DUFOUR.- Justement. Le bras placebo pose problème parce que, dans l'ovaire, on a beaucoup, beaucoup de molécules.

M^{me} SIMONIN.- Je rejoins Patrick. Le cancer du pancréas a un pronostic effroyable. Si sur un groupe de patients (difficile à identifier, j'ai compris), nous avons 20 mois de survie sans progression, avec une qualité de vie acceptable, puisque ces patients vont passer des chimiothérapies avec des effets indésirables et veulent arrêter pour la plupart. On prolonge la vie de 20 mois, c'est surprenant par rapport à ce que nous voyons dans ces cancers.

La clinique parle également. Nous avons des critiques, mais ne pas supprimer l'accès à cette molécule par rapport aux cliniciens qui seront dans une ligne adaptée à mettre en place.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais recueillir l'avis de nos deux experts sur le fait que la SSP n'a pas de valeur. Tout le monde est-il d'accord ? Est-ce bien la survie globale ?

Si la SSP n'a pas de valeur, comment explique-t-on la déconnexion entre la SSP et la survie globale dans l'essai ?

M. le D^r BLONDON.- C'est vrai que la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale n'est pas clairement consensuelle dans cette maladie. Il y a au moins un travail montrant une corrélation entre les deux. Ceci dit, là, clairement, on ne l'observe pas. Pour toutes les études qui ont permis de faire des progrès dans la prise en charge du cancer du pancréas, le critère de jugement principal a toujours été la survie globale et non pas sans progression : les essais validant le FOLFIRINOX en métastatique ou le nabpaclitaxel-gemcitabine en métastatique également.

M. le D^r LACON.- Je suis frappé par cela. Si nous avons ce décalage dans la survie sans progression et la survie globale, la place de la qualité de vie me paraît fondamentale. En fait, nous n'avons pas de données ou très peu de données dans l'étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, c'est dommage. Cela conforterait ce que disait Patrick.

M^{me} GRANDE, pour le HAS.- Je voulais vous rappeler une évaluation que vous avez faite, à voir si vous estimez qu'elle est superposable ou pas. C'est le LIBTAYO, un médicament vu en mars 2020, indiqué dans le carcinome épidermoïde métastatique ou localement avancé. Ce médicament avait une phase II non comparative sur le taux de réponse sans comparaison aux comparateurs qui existent. Vous avez accepté ce médicament au remboursement avec SMR faible et une ASMR de niveau V compte tenu des lacunes méthodologiques. Vous avez alimenté la discussion avec d'autres exemples. Patrick a parlé de l'ovaire.

M. le D^r BLONDON.- Si je peux rebondir là-dessus, je reprends la parole puisque vous avez senti mes réticences fortes pour des raisons méthodologiques et de résultats sur l'étude. En tant que clinicien, je suis parfaitement sensible au côté compassionnel. Face à un patient, nous avons besoin de molécules, même si nous ne sommes pas convaincus du bénéfice. Nous avons clairement besoin d'autres molécules.

J'étais personnellement plutôt parti sur un SMR insuffisant, mais je pense que pour ma part, je vais voter un SMR faible et une ASMR V. Pour info.

M. le P^r DUFOUR.- Je pense qu'il faut peut-être tenir compte des réserves de Hugues. Je crois qu'elles sont justifiées dans le groupe des patients répondeurs au FOLFIRINOX en première ligne. Pour ceux en cours de réponse, très sincèrement, il faut poursuivre le même traitement jusqu'à toxicité non acceptable.

Dans ceux vraiment stables, puisque l'AMM est ambiguë, c'est non évolutif donc cela comprend les stables et les répondeurs. Pour les stables, il me paraît défendable d'avoir l'approche thérapeutique. C'est un plus pour les patients.

M. le D^r BLONDON.- Dès 16 semaines.

M. le P^r DUFOUR.- S'ils sont stables, cela ne me choque pas. J'ai l'habitude d'aller à 12. On n'impose pas 16 semaines. La survie sans progression, ce n'est peut-être pas la panacée. Mais tu vois les patients. Quand ils arrivent, les marqueurs, montent, descendent... Ils sont dans un état anxiodépressif extrêmement important et à juste titre.

Pouvoir le proposer dans un tout petit groupe, puisque c'est un tout petit groupe, c'est un plus. Il y a d'autres traitements qui se développent : les inhibiteurs de NTRK avec des réserves plus importantes que là, l'immunothérapie qui se développe. Il y a des études en cours.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas terrible.

M. le P^r DUFOUR.- Aux États-Unis, ils l'approuvent. Nous sommes vraiment dans un désert médical. La dernière molécule arrivée, c'est 1995.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire nous questionne aussi sur un ISP. Je rappelle les critères : dans une situation de gravité importante et de prévalence faible, il faudra un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie. Je crains que nous n'ayons pas les arguments.

M. le P^r DUFOUR.- Nous ne les avons pas.

M. le D^r BLONDON.- Je suis entièrement d'accord.

M^{me} SKANDE, pour la HAS.- Pour revenir sur la place que vous réserveriez à ce médicament au regard des limites méthodologiques importantes, ce serait pour les seuls patients stabilisés par FOLFIRINOX dès 16 semaines et non éligibles à une poursuite pour différentes raisons (problématique de tolérance, le patient ne veut plus parce que la qualité de vie est trop dégradée).

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord. Dans le libellé, c'était : malade stable indépendamment de la tolérance. Si en rajoutant cela, cela permet une disponibilité du produit d'avoir un meilleur consensus, puisqu'il y a une attente des patients, je suis prêt à entrer dans ce cadre.

M. le D^r BLONDON.- Je suis d'accord, même si nous n'avons pas de datas très solides pour soutenir. Il ne faut pas mettre spécifiquement par FOLFIRI ou même FOLFIRINOX, mais « poursuite du traitement par chimiothérapie ». Le FOLFIRINOX est souvent dégradé au gré du praticien en FOLFIRI. C'est vraiment de la cuisine clinique quotidienne. Il ne faut pas entrer dans le détail.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut avoir des sels de platine en première ligne.

M. le D^r BLONDON.- Après FOLFIRINOX 16 semaines. Je précise pour la poursuite. Il a noté « FOLFIRI ». Il ne faut pas entrer dans ces détails.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de passer au vote et de voir SMR suffisant ou insuffisant. S'il est suffisant, vous le précisez. Pour l'ASMR, cela va se discuter entre IV ou V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On commence par suffisant dans le sous-groupe que vous avez identifié versus insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous votez insuffisant, nous pourrions considérer que l'ISP, il n'y en a pas. S'il y a une majorité de suffisant, nous ferons voter le niveau de SMR, ISP, ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est dans l'indication, suffisant ou insuffisant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est dans la place telle que définie, les patients stabilisés par FOLFIRINOX dès 16 semaines (en excluant les répondeurs) et non éligibles à la poursuite de la chimiothérapie.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 17 voix

SMR insuffisant : 3 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons ISP, niveau de SMR et niveau d'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 20 voix

SMR modéré : 9 voix

SMR faible : 11 voix

ASMR V : 20 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc pas d'ISP, faible, V.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je me posais la question de l'adoption sur table.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de vote en miroir ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, il faut vous faire voter le miroir, les patients qui seraient répondeurs à la chimiothérapie, etc. Tout le creux couvert par l'AMM.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous commençons suffisant/insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant en miroir : 20 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour l'adoption sur table, ce n'est pas envisagé puisqu'il y a la population cible à retravailler. Il y a une restriction assez importante par rapport à l'AMM. Nous le passerons le 18 novembre en adoption.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.