

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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 100 - 150 mg (TT PANCREAS) (olaparib) (CT-18846) Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On peut faire rentrer ASTRAZENECA.

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

Messieurs HAUG, HAMMEL et Madame URBIETA rejoignent la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour Monsieur et Madame du laboratoire ASTRAZENECA, Pascal HAMMEL. Nous allons vous écouter sur le dossier LYNPARZA dans le cancer du pancréas métastatique. Le dossier va être brièvement présenté par l'évaluateur, puis vous aurez un quart d'heure pour présenter votre dossier, ensuite nous aurons dix minutes pour discuter avec vous. Vous avez la parole.

M. HAUG.- Merci beaucoup pour cette introduction. Première diapositive. Bonsoir Mesdames et Messieurs, je suis à Heiner HAUG, Directeur Access ASTRAZENECA. Je suis accompagné de Marisol URBIETA, Directrice médicale Oncologie ASTRAZENECA et nous avons avec nous le professeur Pascal HAMMEL, expert et Chef de service d'oncologie digestive à l'hôpital BEAUJON. Diapo suivante, s'il vous plaît.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Excusez-nous. Comme vous l'a rappelé la Présidente, c'est d'abord le service d'évaluation qui présente un peu le contexte. Après, on vous passe la parole, si cela ne vous ennuie pas.

M. HAUG.- Pardonnez-moi, bien sûr que non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Merci beaucoup.

Le Chef de projet.- On assiste aujourd'hui à l'audition qui concerne LYNPARZA, à base d'olaparib et dont l'avis provisoire a été adopté par la commission, le 18 novembre 2020. Il concerne l'indication de traitement d'entretien des patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, avec la mutation germinale des gènes BRCA 1/2 chez des patients qui ont eu un traitement de première ligne à base de platine pour au moins seize semaines de traitement, et qui n'ont pas présenté de signes de progression.

Ce dossier repose principalement sur l'étude pivot qui s'appelle POLO. C'est une phase III randomisée en double aveugle versus placebo. Les patients devaient avoir une maladie sans signe de progression au moins 16 semaines de traitement par chimiothérapie de première ligne à base de platine.

Un total de 154 patients a été randomisé dans cette étude, selon un ratio de 3/2. 92 patients dans le groupe olaparib et 62 patients dans le groupe placebo. Le critère principal de cette étude était

la survie sans progression, et concernant ce critère, la médiane de survie sans progression a été de 7,4 mois dans le groupe olaparib, versus 3,8 mois dans le groupe placebo, soit un gain démontré en valeur absolue de 3,6 mois, en faveur du traitement par olaparib.

Aucune différence n'a été observée sur la médiane de survie globale, qui était un critère de jugement secondaire hiérarchisé. Il y a eu 18,9 mois de médiane de survie globale dans le Groupe olaparib, 18,1 mois dans le groupe comparateur avec un *hazard ratio* dont la limite supérieure dépasse le 1.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur les autres critères, sur les critères secondaires qui ne sont pas hiérarchisés, y compris la qualité de vie, sont considérés comme exploratoires et ont été cités pour information, dans le projet d'avis. La commission a conclu au total à un SMR faible dans la sous-population de l'AMM, représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutations germinales des gènes BRCA 1/2 sans signe de progression en excluant bien sûr les patients en cours de réponse, après un minimum de 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de cette chimiothérapie.

Elle a considéré, pour le reste du cercle de l'indication que le SMR était insuffisant, donc pour le reste du sous-groupe.

Concernant l'ASMR, en deux points, elle a pris en compte la démonstration d'un gain en médiane de survie sans progression qui était de plus de 3,6 mois en faveur de l'olaparib. Elle a pris note aussi du besoin médical insuffisamment couvert dans ce cancer au pronostic très péjoratif. Mais elle a noté quelques points, notamment en premier, c'est l'absence de démonstration d'un gain en survie globale qui était le critère secondaire et hiérarchisé.

Le deuxième point, c'était le choix du bras comparateur de l'étude. C'était l'absence de traitement, donc c'était le placebo. À l'issue d'un nombre limité de cures en première ligne, ce qui est discutable, car ce traitement est en pratique poursuivi jusqu'à progression, ou à défaut, jusqu'à intolérance.

Le troisième point, c'était le choix du critère de jugement principal, survie sans progression, dont la pertinence clinique est critiquable dans ce contexte du cancer du pancréas métastatique.

Et le dernier point qui a été cité dans l'ASMR, c'était le profil de toxicité de ce traitement qui est donné en entretien, donc en posologie quotidienne. On note dans cette étude que près de 40 % des patients avaient présenté des événements indésirables de grade supérieur ou égal à trois.

En stratégie thérapeutique, elle l'a proposé comme une option qui vient après le traitement de première ligne à base de sels de platine, et qui vient en entretien pour un nombre limité de patients qui sont ceux de la sous-population pour laquelle le remboursement est proposé.

Voilà pour la synthèse du dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Maintenant, Monsieur HAUG, c'est à vous de reprendre la parole.

M. HAUG.- Merci beaucoup. Je propose que nous partions directement sur la diapo 3, objectif de l'audition. Comme cela a été précisé en préambule à l'instant, cette audition fait suite à l'évaluation par la commission de la transparence de l'étude POLO, qui compare LYNPARZA au placebo dans le traitement d'entretien du cancer du pancréas métastatique chez les patients BRCA mutés.

La population cible ou la population éligible au traitement par LYNPARZA était précisée par la commission et exclut les patients éligibles à la poursuite de la chimiothérapie à base de sels de platine. Nous souhaitons remercier la commission pour l'opportunité d'apporter à ce sujet du rationnel concernant le bras placebo de l'étude POLO. C'est dans ce contexte particulier que nous souhaitons revenir sur le bénéfice clinique de LYNPARZA dans cette population ciblée et bien identifiée.

Je passe la parole au Professeur HAMMEL, qui connaît très bien l'étude. Nous passons directement à la diapo 4.

M. le P^r HAMMEL.- Pour rappeler simplement que dans le cancer du pancréas, vous le savez, il y a très peu de lignes qui ont prouvé leur efficacité. Il y a eu deux études de phase III au cours des vingt dernières années, une avec le FOLFIRINOX, une avec Gem plus taxane. Il y a tout de même des manques thérapeutiques qui sont importants.

Dans l'étude POLO, c'est la population spécifiquement atteinte par une mutation germinale de BRCA, qui est une forme parfois familiale, parfois trouvée de manière sporadique, et cela représente environ 5 % des malades. Ce que l'on sait, c'est que malgré le fait que ces tumeurs soient plus sensibles aux sels de platine, comme cela a été dit tout à l'heure, quand il y a une progression tumorale, la survie n'est pas bonne. Cette période où il y a de l'efficacité des sels de platine est vraiment très importante.

Il y a eu une démonstration en phase II d'une utilité de l'olaparib dans l'étude de Hoffmann en 2015, montrant qu'il y avait vraiment un frein sur la tumeur qui avait déjà été prétraitée. C'est ce qui a incité à démarrer cette étude de phase III. Pour l'instant, c'est la seule cible thérapeutique que l'on ait dans le cancer du pancréas, en matière de thérapies ciblées, il n'y en a pas d'autres.

Diapositive 9. On rappelle que le FOLFIRINOX, c'est le traitement de référence pour les patients qui sont en bon état général et sans cholestases. Mais le problème, c'est qu'au bout de trois ou quatre mois, parfois moins, il y a une toxicité neurologique qui fait que l'on est obligé de diminuer, voire d'arrêter l'oxaliplatine.

D'autre part, on s'aperçoit que la durée recommandée d'utilisation du FOLFIRINOX dans la plupart des études n'est pas atteinte, y compris dans celle de Conroy, parce que l'on est obligé d'arrêter un certain nombre de produits avant cette durée médiane proposée de FOLFIRINOX.

En pratique, le problème, c'est que parallèlement, il y a de plus en plus de gens qui arrivent à être stabilisés par cette chimiothérapie, à être contrôlés, et qu'on se pose la question du traitement de maintenance. Sauf que le traitement de maintenance, rien n'est établi de manière robuste dans la littérature. En France, certains continuent le FOLFIRINOX, certains font du 5-FU, d'autres une pause thérapeutique. Et dans les pays anglo-saxons et en Europe, c'est souvent une pause thérapeutique qui est proposée.

Évidemment, une pause thérapeutique dans le cancer du pancréas, cela peut faire réfléchir, et c'est ce qui explique que le design de cette étude un peu particulier pour des français. C'est-à-dire que l'on a mis un placebo en face du traitement par olaparib.

Diapo 6. Dans le design de cette étude, comme je le disais, on a sélectionné des patients ayant eu une mutation BRCA, et un cancer du pancréas métastatique, éligibles au FOLFIRINOX, et qui, après 16 semaines minimum, quatre mois minimum, de FOLFIRINOX, parfois plus, c'était autorisé. Ils se sont vus proposer de participer à l'étude randomisée, trois sur deux, olaparib ou un placebo en maintenance.

Le placebo, à l'époque où l'étude a été conçue, c'est-à-dire qu'avant 2015, c'était quelque chose qui est tout à fait acceptable aux Etats-Unis, en Israël, particulièrement en Israël où il y a beaucoup de ces malades, et le comité d'éthique en Europe n'ont pas tiqué non plus, parce qu'il n'y a pas de traitement de maintenance ayant une place démontrée. Même en France, on laisse les patients se reposer, après le FOLFIRINOX, parce qu'il n'y a pas que la toxicité neuro, il y a aussi la diarrhée, etc., quitte à reprendre un, deux, trois mois plus tard la chimiothérapie s'ils n'étaient pas bien. C'est la raison pour laquelle le bras placebo a été retenu parce qu'il n'y avait pas de standard de traitement d'entretien.

Diapo 7. Le critère de cette étude, c'était la survie sans progression. On l'a vu, elle était significativement augmentée avec un hazard ratio à 0,53, et surtout, mais ce n'est pas marqué sur cette diapositive, il y a des patients qui à deux ans ont une survie sans progression que je n'avais jamais vue. C'est-à-dire qu'il y a environ un quart à un cinquième des patients qui sont vivants sans progression plus de deux ans après, ils sont particulièrement sensibles.

Après, se pose la question de la pertinence du critère survie sans progression. Il faut noter d'une part, que les patients avec une mutation BRCA et un cancer du pancréas ont une survie plus longue avec la chimiothérapie FOLFIRINOX, que ceux qui ont un cancer du pancréas standard.

D'autre part, quand on arrête la maintenance parce que la maladie progresse, on peut reprendre une chimiothérapie le cas échéant. A ce moment-là, l'effet d'un traitement de maintenance comme l'olaparib est difficile à apprécier, parce qu'il est encadré d'une chimiothérapie avant, qui a une certaine efficacité, après qui peut également avoir de nouveau une certaine efficacité. C'est pour cela qu'à l'époque où l'étude a été conçue, le critère principal retenu a été le contrôle tumoral, la PFS, la survie sans progression, avec comme corollaire évidemment la qualité de vie de ces patients qui arrêtent un peu la chimiothérapie.

D'autre part, pour la survie globale, c'est un reproche qu'on a pu faire, en disant : oui, mais vous n'avez pas montré pour l'instant, nous n'avons pas les résultats définitifs de la survie globale, mais il ne semble pas y avoir de différence dans le bras placebo et dans le bras olaparib. Oui, parce que dans le bras placebo, les gens ont repris une chimiothérapie après progression. Cela a pu avoir de nouveau un contrôle tumoral. Et dans le bras placebo, également, alors que ce n'était pas autorisé, plusieurs investigateurs ont administré l'olaparib en ouvert, en disant : on ne sait pas ce qu'ils ont eu, mais s'ils ont eu le placebo, on va tout de même leur donner l'olaparib pour leur donner une chance.

Ces deux éléments ont pu rendre la survie globale plus confuse, parce qu'il n'y avait pas tant de patients que ça, vous l'avez rappelé tout à l'heure. 150 patients, cela ne fait pas beaucoup. Et s'il y a effectivement 20 à 30 patients qui ont des traitements potentiellement actifs dans le bras placebo, cela peut rendre la survie globale plus difficile à apprécier.

Surtout, en ce qui me concerne, en tant que praticien, les patients qui ont eu de l'olaparib, et qui ont été stabilisés, avaient une qualité de vie que je n'avais jamais eue. Parce que si on leur donne en entretien du FOLFIRI ou du 5-FU, c'est tout de même de la chimiothérapie tous les 15 jours, ce sont des effets digestifs et hématologiques. On a parlé du grade 3 pour l'olaparib versus placebo. Les grades 3 étaient souvent hématologiques sans grand dommage pour le patient et facile à manager.

Diapo 8. Je crois que ce qui est important à dire, c'est qu'il y a eu un effet clinique chez les patients qui ont été bien stabilisés par l'olaparib. Vous voyez sur cette diapositive qu'en dehors de la survie sans progression, ceux qui avaient un taux de réponse plus élevé de 21 %, avaient un contrôle tumoral impressionnant. Ils avaient plus de deux ans en médiane de contrôle tumoral, ce qu'évidemment, nous n'avons jamais vu dans le cancer du pancréas dans d'autres circonstances.

La réponse tumorale était de 21 % en maintenance, ce qui est beaucoup. On pourra rétorquer qu'il y a 11 % de réponse tumorale dans le bras placebo, mais en fait, c'est la poursuite de l'efficacité du FOLFIRINOX qui se manifeste encore pendant quelques semaines. Il y a tout de même un différentiel en faveur de l'olaparib.

Il y a un effet thérapeutique des patients qui sont sensibles à l'olaparib, également sur le contrôle tumoral. Et là, dans ce bras qui a 24 mois de médiane de contrôle, évidemment, la survie est bien plus prolongée que ce que montre la survie globale de tout l'ensemble de la population.

Le retour des patients et de leur famille, c'est vrai qu'en tant que clinicien, cela m'a assez impressionné de voir des patients qui n'avaient pratiquement plus de tumeurs visibles et qui menaient une vie normale. Et pour ceux qui ont une médiane de 24 mois, vous voyez ce que cela veut dire en termes de qualité de vie.

J'ai dit l'essentiel de ce que je pouvais dire sur cette étude, et je laisse la parole à Heiner pour conclure.

M. HAUG.- Très bien. Diapo 9, s'il vous plaît, diapo de conclusion.

Les éléments exposés par le Professeur HAMMEL nous permettent de conclure que le bras placebo de l'étude POLO est justifiable. En effet, les patients visés par l'indication ne bénéficieraient autrement d'aucune alternative thérapeutique validée. Et notamment, ils ne sont pas éligibles à la poursuite d'une chimiothérapie à base de sels de platine, par définition. Dans ces conditions, la démonstration de l'effet sur la survie sans progression a tout son intérêt. D'autre part, nous sommes dans le contexte d'une pathologie grave.

LYNPARZA est une thérapie ciblée qui a fait la preuve de son efficacité dans cette pathologie. Elle a un profil de tolérance connu. La population est bien bordée. Elle vise les patients porteurs de la mutation BRCA, il s'agit d'ailleurs de la première étude de phase III avec une thérapie ciblée, dans le cancer du pancréas métastatique, qui a des résultats probants.

Pour toutes ces raisons, ASTRAZENECA s'estime fondée à solliciter un SMR important et une ASMR mineure pour LYNPARZA. Nous espérons que la commission pourra prendre en considération les éléments scientifiques et cliniques présentés. Merci beaucoup de votre attention. Nous pouvons maintenant répondre à vos questions. Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup. On a été sensibles au fait que dans un cancer très grave, et une forme rare de ce cancer, vous apportez des résultats de survie sans progression, mais avec des limites méthodologiques qui ont été soulignées par la commission. Nous allons vous poser des questions. D'abord, Serge KOUZAN.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. Je voulais revenir parce que la discussion tourne autour de la robustesse, de la taille de l'effet. Et je voudrais revenir sur les diapos 7 et 8. Sur la diapo 7, c'est la survie sans progression, et dans la diapo 8, il y a l'insertion sur la durée médiane des réponses chez les répondeurs. Quand on regarde sur la diapo 7, le nombre de patients qui sont inclus dans l'observation au-delà de 24 mois, il décroît de huit à trois entre 24 et 30 et 30 mois, et à la fin, il y a deux patients et un patient. Je n'arrive pas à comprendre comment on peut dire que la durée médiane de réponse chez le répondeur, c'est de 24,9 mois. Ou alors cela veut dire juste que cela implique que deux ou trois patients.

On est devant un essai clinique, où l'échec ou le succès va basculer en fonction du résultat observé chez un ou deux patients. J'ai du mal à admettre la solidité de la taille de l'effet.

M^{me} le D^r DEGOS.- Qui répond à Serge KOUZAN ?

M. le D^r HAMMEL.- C'est une remarque tout à fait pertinente dans les bouts de courbes, fréquemment dans ces maladies, il y a très peu de patients. C'est tout à fait vrai. Ce qui est vrai aussi, c'est que vu la rareté pour trouver des patients ayant ces mutations à travers le monde, on a limité l'échantillon à 3 500 patients à étudier pour trouver ceux qui avaient la mutation BRCA. Mais on a l'impression que les courbes restent toujours éloignées.

Après, la médiane est calculée statistiquement, je ne vais pas revenir dessus, mais je suis tout à fait d'accord pour dire qu'à la fois il n'y a pas beaucoup de patients, mais si l'on se mettait à un an, la différence serait probablement la même. C'est ce que l'on a bien vu. Au départ, 30 % des patients ne sont pas sensibles à l'olaparib, pour lequel on arrête tout de suite le produit. C'est le premier scanner ce sont les deux courbes qui sont collées au début. Par la suite, ceux qui y sont sensibles, évidemment à la fin, il ne reste plus beaucoup de patients parce que c'est une population qui a une maladie grave et pour laquelle il faut reprendre le traitement lorsqu'il y a une progression. Mais les courbes restent éloignées, je pense singulièrement, pendant toute la durée de l'étude.

M^{me} le D^r DEGOS.- Patrick DUFOUR, une question ?

M. le P^r DUFOUR.- Merci pour la présentation. J'avais une question dans les critères d'inclusion. Dans la diapositive 6, il semble qu'il y ait des patients qui, au terme des 16 semaines aient poursuivi le traitement sous forme allégée. Cela représente quel pourcentage de patients qui continuent ? Cela doit être un FOLFIRI, ou je ne sais pas ce qu'ils ont continué, mais c'est un biais important. Parce que ceux-là ne sont plus sous FOLFIRINOX visiblement.

M. le P^r HAMMEL.- Absolument. Pour ça, nous n'avons pas le détail de ces chiffres, clairement. On a effectivement des patients qui en ont continué parce l'on sait qu'il y a 40 % des patients qui ont eu plus de six mois de traitement par « FOLFIRINOX ». Après, les allègements, on ne les a pas parce que, d'une part, ce n'était pas pris en compte dans le recueil des données à ce moment-là. Et d'autre part, il y a des patients qui reçoivent du cisplatine ailleurs, dans d'autres pays notamment. Les allègements n'ont pas été pris en compte, tout à fait. Ou disons qu'ils ne sont pas analysables.

M. le P^r DUFOUR.- Et la deuxième question, on est un peu perturbés sur le fait qu'il n'y ait pas de différence de survie globale alors que l'on a un gain en survie sans progression. Ma question : il y a un switch, visiblement, pour quelques patients. C'est important ce switch ? C'est quel pourcentage de patients, dans le bras placebo qui, contrairement à ce qui était prévu, ont finalement eu de l'olaparib ?

M. le P^r HAMMEL.- On pense que là, on était à 11 au moment de l'analyse de la présentation à l'ASCO en juin 2019, on est à plus de 15. Quand on voit la population, comme cela a été souligné tout à l'heure, du nombre limité de patients, ce n'est pas rien du tout. 15 patients dans le bras placebo qui reçoivent de l'olaparib en ouvert, il est clair que cela peut rattraper un peu. On a eu la même chose avec le sunitinib dans les tumeurs neuroendocrines où les gens pouvaient faire un cross-over. Mais là, même si ce n'était pas autorisé, les gens l'ont quand même fait. A ce moment-là, c'était un facteur confondant.

Et la deuxième, c'est que quand ils reprennent une fois le FOLFIRINOX après progression, il est clair que cela peut à nouveau ralentir la pente d'évolution. Et cela explique peut-être qu'il n'y ait

pas tant de différences que cela entre le placebo et l'olaparib pour la survie globale, au moment où l'on a fait cette étude.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous auriez pu au moins le documenter.

M. le P^r HAMMEL.- Les français l'ont réclamé.

M. le P^r DUFOUR.- Et en cas de reprise évolutive, les patients ont repris un traitement. En définition, le pourcentage de reprise de FOLFIRINOX dans les deux bras est à peu près le même. Est-ce qu'il y a des patients qui ont eu, de par hasard, du Gem plus taxane en rattrapage? Je ne sais pas.

M. le P^r HAMMEL.- Non. Il y a eu après bien sûr du Gem plus taxane, deuxième ligne en progression. C'est pour cela qu'effectivement, le bras placebo, les patients qui n'allaient pas bien, ont reçu ensuite un traitement, lorsqu'ils progressaient, soit la reprise du FOLFIRINOX, soit Gem plus taxane selon les pays et les habitudes. Même en France, on n'est pas homogène. Cela va être analysé dans un deuxième temps. Pour l'instant, on ne l'a pas.

M. le P^r DUFOUR.- Ce serait intéressant de savoir les résultats du Gem plus taxane après l'échec du FOLFIRINOX. Parce que nous n'avons pas beaucoup de données.

M. le P^r HAMMEL.- Dans mon expérience, ce n'est pas inutile du tout, mais cela ne représente que notre expérience française.

M. le P^r DUFOUR.- Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Hugues BLONDON.

M. le D^r BLONDON.- Bonjour. Un des éléments qui avait alimenté beaucoup notre discussion, c'était de savoir si en fait, il ne manquait pas un bras. Un bras vis-à-vis de la poursuite du traitement sous un mode dégradé, bien entendu, puisque la plupart du temps, on ne poursuit pas le FOLFIRINOX. Mais pour la plupart des patients *fit* tout de même, la pratique, ce n'est pas la pause, c'est en France, le FOLFIRI, voire le LV5-FU2. Ne manque-t-il pas clairement un bras dans cette étude ?

M. le P^r HAMMEL.- C'est une très bonne remarque, parce que c'est une remarque française, je dirais. Maintenant, on peut clamer que peut-être le FOLFIRI, peut-être le 5-FU, en 2014, nous étions trois ans après l'introduction du FOLFIRINOX, les gens le faisaient, mais rien n'était standardisé.

D'autre part, il ne faut pas oublier, c'est mon point de vue, qu'au bout de six mois de chimiothérapie de type FOLFIRINOX, les patients sont un peu fatigués. Il n'y a pas seulement la neuropathie, il y a aussi la toxicité neurologique et hémato, et parfois, on est obligé de le faire.

Dans une étude d'une vraie vie BACAP, une étude qui a été faite en France, pas dans le cadre d'un essai, mais observationnelle, 53 % des gens faisaient une vraie pause thérapeutique. Parce que

souvent, lorsque l'on fait six mois, il arrive à Noël, il arrive les vacances d'été, les patients en ont marre. On a pu voir des pauses comme cela, pas forcément très prolongées de deux ou trois mois ou de deux mois.

Pour le reste, je suis d'accord. Les gens peuvent poursuivre le FOLFIRI ou le 5-FU, mais les patients viennent à l'hôpital tous les 15 jours et continuent d'avoir les effets secondaires en question.

Essayer de démontrer l'effet de ce traitement en maintenance face à deux autres types de chimiothérapie, 5-FU ou FOLFIRI. À l'époque, ce n'était pas du tout dans l'air du temps pour le faire, parce que les Anglo-Saxons ne croient pas forcément au FOLFIRI et au 5-FU tout seul.

L'étude française OPTIMOX, qui est sortie, mais qui n'est toujours pas publiée, montre que le 5-FU peut avoir un intérêt en maintenance par rapport à continuer FOLFIRINOX pour diminuer la toxicité. Mais la médiane de contrôle de la maladie n'est pas celle de l'olaparib chez les patients BRCA 2 et encore moins des inaudible 4.15.58 réponse tumorale derrière et des patients qui ont des survies très prolongées.

On ne pourra pas répondre à la question du contrôle 5-FU versus olaparib plutôt que le placebo. Je crois que l'on peut juste se contenter de dire : voilà ce que l'on a vu dans cette sous-population BRCA.

M^{me} le D^r DEGOS.- François GUEYFFIER.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'était juste pour enfoncer le clou qu'avait souligné Serge aux propos de la diapositive, et l'interprétation des médianes chez les répondeurs. Les répondeurs à l'olaparib, on le voit, par contre, répondeurs au placebo. Ce n'est pas du tout les mêmes personnes, et ce n'est pas comparable du tout. C'est vrai que ce troisième graphique de la diapo 7, il faut l'oublier. C'est vraiment quelque chose de complètement surréaliste, et qui n'a aucune valeur scientifique.

M. le P^r HAMMEL.- La diapositive 7, vous voulez dire, la PFS, la survie sans progression.

M. le P^r GUEYFFIER.- Non, c'est la 7 ou la 8.

M. le P^r HAMMEL.- C'est la 8. Vous pouvez reformuler, s'il vous plaît, parce que je n'étais pas sur la bonne diapo.

M. le P^r GUEYFFIER.- La diapositive 8, sur les répondeurs. Le premier graphique sur les répondeurs, 3,7 mois versus 24,9 mois, on va insister sur le fait que les 24 versus inaudible 4.17.38 En plus les répondeurs, a priori à l'olaparib et au placebo ne sont pas du tout comparables. Vous comparez donc des choses qui ne sont plus comparables. C'est vraiment très artificiel et pas interprétable du tout.

M. le P^r HAMMEL.- En quoi elles ne sont pas comparables ? J'essaye de comprendre votre question.

M. le P^r GUEYFFIER - Vous êtes dans une étude randomisée, donc l'intérêt de la randomisation, c'est que vous répartissez les facteurs de confusion dans les deux groupes. Si vous faites une analyse restreinte aux réponders...

M. le P^r HAMMEL - L'analyse restreinte aux réponders, je dirais qu'elle est secondaire. C'est un argument qui n'est pas du tout dans les résultats principaux de l'étude.

M. le P^r GUEYFFIER - J'entends bien. Elle n'est même pas interprétable. Il ne faut pas la regarder. Elle ne veut pas dire grand-chose. Elle induit sur une interprétation qui n'est pas valide. Il faudrait retirer ce graphique, il n'est vraiment pas correct.

M. le P^r HAMMEL - C'est tout de même une réalité que les patients qui ont un contrôle tumoral avec une réponse tumorale, et on le vit. J'ai des patients encore vivants trois ans après. On peut discuter le chiffre, il n'y a pas de comparaison statistique. Il y a des patients qui sont encore sous olaparib, à plus de deux ans. Après, le nombre, après, le pourcentage et la différence statistique, on ne le fait pas, mais c'est juste pour montrer que cela, on ne peut pas l'avoir avec le 5-FU seul et que cela arrive chez un certain nombre de patients. Je vous accorde que nous n'avons pas de facteur prédictif pour dire quels sont les patients qui vont être vivants comme cela à plus de deux ans avec l'olaparib.

Après, pour le graphique, il n'est pas dans une étude, on l'a mis là, mais si vous voulez qu'on le retire, on peut le retirer. Simplement pour l'instant, dans toutes les représentations que l'on avait faites, cela n'avait pas posé de problème. Vous avez un regard critique parce que vous êtes spécialiste, mais dans les présentations orales qui ont été faites par la suite, nous n'avons pas eu de critiques là-dessus. Je l'écoute bien volontiers pour améliorer le discours.

M. HAUG - Oui, on entend tout à fait l'observation.

M^{me} le D^r DEGOS - C'est une observation de méthodologiste.

M. le P^r HAMMEL - Oui, mais c'est important parce qu'il y a des gens dont c'est le métier, qui connaissent cela beaucoup mieux que nous pouvons le présenter. Je l'ai présenté tel que cela a été fait avec nos méthodologies. Encore une fois, j'entends.

Cela étant, je ne peux pas entendre qu'il n'y a pas d'effet démontré parce qu'on l'a vécu. La magnitude de l'effet, effectivement, reste un sujet de discussion, tout à fait d'accord.

M. le P^r BLONDON - Ceci dit, on a tous aussi des *long term survivors* avec des chimiothérapies standards qui dépassent deux ans ou trois ans. Ce n'est pas un effet restreint à l'olaparib. Cela s'observe occasionnellement. Ce sont des faibles chiffres, mais cela s'observe avec des chimiothérapies standards.

M. le P^r HAMMEL - Oui, là, on est dans le 24 % des cas. Cela fait un quart des malades, et je crois qu'en pratique courante, deux ans de survie avec une chimiothérapie, même allégée, avec simplement le même traitement et sans perfusion, c'est probablement beaucoup moins fréquent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je crois que l'on a fait le tour de la question. On vous remercie beaucoup et nous allons en discuter entre nous. Merci de cette présentation et bonne soirée.

M. HAUG.- Merci beaucoup.

Messieurs HAUG, HAMMEL et Madame URBIETA quittent la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bon, Patrick.

M. le P^r DUFOUR.- Je trouve que l'on a été très sévère la fois dernière en mettant du faible dans cette situation, qui est tout de même une situation qui est extrêmement difficile.

Effectivement, on peut discuter sur les répondeurs / non répondeurs, mais je suis assez d'accord avec Pascal HAMMEL. 25 mois chez 24 % des patients, on n'a jamais vu cela. On peut en dire ce que l'on peut, mais c'est tout de même la réalité. C'est une possibilité, une opportunité qui est relativement importante. C'est un traitement par voie orale, il y a moins de problèmes qu'avec une chimio IV.

Effectivement il y a des non-survivants, je suis d'accord aussi, mais il n'y en a pas autant que cela. Je n'en ai pas 25 % qui ont une prolongation de survie de 25 mois.

M. le D^r BLONDON.- 25 %, sans doute pas, mais c'est vrai que l'on est dans des petits chiffres tout de même, c'est difficile d'avoir une comparaison, mais c'est vrai.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une réalité qui est mal chiffrée. Serge KOUZAN.

M. le D^r KOUZAN.- Quand je regarde les diapos 7 et 8, je n'arrive pas à comprendre comment ils arrivent à dire qu'il y a 25 % de gens survivants. Quand on prend dans les lignes du dessous le nombre de patients qui sont considérés, on arrive à deux ou trois patients. Je ne comprends pas. Je pense que ces diapos n'amènent pas d'argument pour qualifier la robustesse de la taille de l'effet de manière différente de celle que nous avons discutée la dernière fois. En sachant qu'il y avait déjà la problématique du fait que la SSP ne coïncidait pas avec la survie globale. Je suis toujours très perturbé. Et la diapo 8, où sur les répondeurs, il y a une durée d'effet de 24 mois, ce n'est pas possible. À 24 mois, lorsque l'on revient sur la diapo 7, il reste deux patients ou trois patients.

M. le P^r PERON.- Cela se voit d'ailleurs avec des intervalles de confiance très larges de cette estimation. Sur leur diapositive, ils mettent un intervalle de confiance de quatre à l'infini. C'est une estimation.

M. le P^r DUFOUR.- C'est-à-dire que la survie, c'est difficile de l'inventer. C'est un chiffre, c'est plus discutable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Hugues ?

M. le D^r BLONDON.- Non, juste pour dire que finalement, il n'y a pas d'éléments très nouveaux par rapport à la discussion que l'on avait eue la première fois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Jean-Christophe à toi.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais juste faire remarquer que sur la diapo 7 les malades traités par olaparib, il y en a encore dix qui survivent à 20 mois, alors que dans le groupe placebo, ils sont dix à six mois. Il y a tout de même une différence entre 6 mois et 24 mois. Après, il y a évidemment des résidus. Enfin, lorsque l'on compare les deux nombres entre les deux groupes, c'est tout de même différent.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas une randomisation un sur un.

M. le P^r MERCIER.- Non, j'ai compris.

M. le D^r BLONDON.- Là, c'est la SSP, ce n'est pas la survie globale.

Le Chef de projet.- Excusez-moi, permettez-moi juste de vous préciser que la survie globale était un critère hiérarchisé et qu'elle ne sort pas. Après, on a beau nous expliquer qu'ils ont eu des traitements, mais c'est le principe même de l'équité. Dans les autres dossiers, on met la survie globale en critère hiérarchisé. Elle sort, et on compte la différence, même si les traitements ont été différents par la suite après, c'est sûr. On n'attend pas jusqu'à ce qu'il y ait décès dans les deux bras, on fait avec ce que l'on a, avec les stratégies qui sont en aval.

Ici dans ce dossier, vous avez uniquement 3,5 mois de gain en SSP. C'est solide. Et pour le reste, on ne peut rien dire.

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne peut rien dire. Il y a eu des *cross-overs* dans tous les sens.

M. le D^r BLONDON.- Qui n'étaient pas prévus, d'ailleurs. Nous n'avions pas cette info la première fois et ce n'était pas dans l'écrit dans la NIT.

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne s'en vante pas. Bon, les résultats sont ce qu'ils sont, on ne pourra pas aller plus loin. Cela reste une survie sans progression de trois et quelques mois dans une maladie grave et rare.

M. le D^r BLONDON.- Versus placebo.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je crois qu'il a mieux justifié le placebo que ce qu'on aurait pu le penser, au départ. C'était très hétérogène au point de vue inclusion de patients, depuis 2014 avec des centres qui n'avaient pas les mêmes habitudes thérapeutiques. En France, il a montré un truc en vie réelle, il y a encore 50 % des patients qui font une pause thérapeutique.

M. le P^r CLANET.- Patrick voulait dire un mot.

M. le P^r DUFOUR.- Je persiste à dire que le SMR faible, c'est vraiment très dur. C'est une pathologie très particulière. Modéré me paraissait plus en adéquation par rapport aux résultats et à la pathologie dont on discute.

M. le P^r MERCIER.- Ton attitude est modérée.

M. le P^r PERON.- Une bonne perspective en faveur du traitement, c'est que l'alternative, c'est une poursuite de la chimiothérapie qui est plus toxique. Avec ce traitement, on a l'impression qu'on ne fera peut-être pas beaucoup mieux, mais a priori pas moins bien que la inaudible 4.27.15 classique, et avec quelques patients qui ont une chance, un nombre faible de patients, qui ont une chance de tirer leur épingle du jeu. C'est, en plus, cohérent avec ce que l'on sait des inhibiteurs de PARP dans les autres pathologies cancéreuses. Certains patients sont vraiment de très longs répondeurs. Et c'est trouvé dans tous les modèles. C'est plutôt en faveur du médicament, mais c'est un très faible niveau de preuve.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas démontré que ce soit mieux toléré que la chimiothérapie parce qu'il n'y a pas mal d'effets secondaires, probablement moins, mais cela n'a pas été comparé. Il y en a beaucoup. Il y a des diarrhées, des vomissements, des éruptions cutanées et des anémies.

M. le D^r KOUZAN.- En relisant les minutes de la dernière fois, ce que l'on nous avait dit aussi à la fin, c'était que LIBTAYO avait eu faible, ASMR V. Je ne suis pas spécialiste. Si on met modéré, n'y aura-t-il pas un problème de discordance ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vais regarder l'avis de LIBTAYO. Je ne sais pas si on l'a en tête.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pendant ce temps, Bernard tu avais un commentaire ou pas ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- LIBTAYO a eu un SMR faible, et une ASMR V.

M. le D^r KOUZAN.- C'est bien ce que je dis.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je croyais que tu avais dit modéré, Serge excuse-moi.

M. le D^r KOUZAN.- Non, je disais, si l'on met modéré, il va y avoir un problème de discordance.

M. le P^r DUFOUR.- C'est dans quelle est l'indication le LIBTAYO.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis dessus, si vous le voulez. C'est dans le carcinome épidermique cutané métastatique et non-candidat à la chirurgie ou à la radio. Là, le profil est peut-être un peu différent. C'est-à-dire que vous aviez une étude de phase II qui était non comparative. Elle avait évalué deux schémas posologiques. C'était vraiment le début. Il n'y avait pas de comparaison disponible. Vous n'aviez pas là la preuve formelle, comme l'a rappelé notre chef de projet, qu'il n'y a pas de gain en OS.

M^{me} le D^r DEGOS.- Là, LIBTAYO, c'était encore plus faible

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'était plus incertain, mais néanmoins, là, vous avez la certitude qu'il n'y a pas de gain en OS.

M. le P^r DUFOUR.- Mieux que faible, c'est modéré.

M. le P^r MERCIER.- Je suis Patrick.

M^{me} le D^r DEGOS.- Jean-Pierre THIERRY, tu peux nous dire cela en français, parce qu'à cette heure-ci, on est un peu fatigué.

M. le D^r THIERRY.- Non, c'est un article qui a été publié dans Cancer en septembre 2020 par des critiques radicaux assez classiques. C'est quand même le Centre contre le cancer d'Oregon, avec le Canada et les Etats-Unis, qui montre qu'il y a un problème de bras comparateur avec un arrêt trop précoce de la chimiothérapie, qui aurait pu être continuée avec un effet éventuellement meilleur. Il demande une comparaison inaudible 4.30.19 aurait été nécessaire.

M. le D^r BLONDON.- C'est ce que l'on dit depuis le début.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les données sont ce qu'elles sont. Nous allons pouvoir passer au vote parce que nous n'allons pas les améliorer en discutant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous votez, ils demandent à quoi ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Ils sont tout de même un peu exigeants, parce qu'ils demandent...

Le Chef de projet.- Ils demandent un SMR important et un ASMR IV pour la sous-population que vous avez indiquée, c'est-à-dire les patients qui se sont stabilisés et non pas ceux qui sont sous réponse déjà.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans ce cas, peut-être Françoise, si vous êtes OK, on vote. SMR faible, modéré ou important, puisque c'est ce qu'ils demandent. Et ASMR IV ou V.

M^{me} le D^r DEGOS.- On vote les deux à la fois ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui bien sûr, sachant que le maintien, cela équivaut à faible V, pour vous rappeler la note qu'il a aujourd'hui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je vous rappelle que c'est un médicament per os et qu'il est disponible.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 9 voix favorables à un SMR modéré et 7 voix pour le maintien du SMR faible et une abstention. Et nous avons 16 voix favorables au maintien d'une ASMR V et une abstention.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le médicament passe à modéré en SMR. De la même façon, nous vous proposons, si tu es OK de ne pas bouger vos argumentaires. On va peut-être changer le rapport efficacité, effets désirables au sein de l'ASMR pour identifier qu'il est plus faible, mais qu'il est modeste.

Le Chef de projet.- D'accord donc on va le voter aujourd'hui. On peut l'adopter aujourd'hui ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je crois qu'il y a des questions. Julien a la main levée et François aussi.

M. le P^r PERON.- C'est un bug pour moi.

M^{me} le D^r DEGOS.- On l'adopte sur table ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je disais juste que François a la main levée.

M^{me} le D^r DEGOS.- A mon avis, il a oublié de la baisser.

M. le P^r GUEYFFIER.- J'essaye de la baisser, mais je ne sais pas comment faire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. As-tu des observations qu'il faut évoquer en CT ?

Le Chef de projet.- Pas du tout, ce ne sont que des commentaires de forme, il n'y a pas de modification à faire, à part la forme que l'on va prendre en compte. Nous pouvons l'adopter aujourd'hui avec le modéré et le V ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui. C'est le rapport efficacité effets indésirables.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

fit, 9

Zolapad, 11

la NIT, 13

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