



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 2021

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

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport.

Pierre Cochat, le Président.- Nous démarrons donc le dossier LYNPARZA.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s’agit de la demande d’inscription de LYNPARZA l’olaparib, en association au bévacizumab pour le traitement d’entretien des patientes adultes atteintes d’un cancer de l’ovaire avancé, et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab, et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue, qui est définie par une mutation des gènes BRCA1 ou 2 et/ou une instabilité génomique. Je vais très rapidement vous présenter le contexte de cette évaluation.

Pour ce dossier, il faut savoir que l’AMM initiale, et donc la manière dont a été prévue l’étude que nous allons étudier aujourd’hui, prévoyait l’association au bévacizumab chez les patientes en réponse partielle ou complète suite à une première ligne avec chimiothérapie plus bévacizumab. En fait, il faut savoir que l’AMM octroyée par l’EMA a été limitée à un sous-groupe de patientes, qui sont celles qui ont un statut positif de la déficience en recombinaison homologue, que nous allons donc appeler les patientes HRD+.

L’étude PAOLA-1, qui est l’étude dont nous allons parler aujourd’hui, a été construite pour cette AMM. Elle n’était donc pas limitée aux patientes HRD+. Dans cette étude, nous allons donc avoir des patientes HRD+ et des patientes HRD-. La randomisation avait été stratifiée uniquement sur le statut tumoral BRCA et sur la réponse en première ligne. Par la suite, le statut HRD+ a été défini par un test qui est développé par le laboratoire Myriad, ce statut HRD+ correspondant à la présence d’une mutation BRCA1/2 et/ou la présence d’une instabilité génomique qui a été définie à l’aide d’un score avec des cut-off prédéfinis.

Ce statut HRD+ a été ajouté après les inclusions de l’étude, mais des analyses statistiques en sous-groupe, complètement exploratoires, ont été déterminées avant l’ouverture de la base de données, mais elles n’ont pas été intégrées à l’inflation du risque alpha global. Ce sont donc des analyses purement exploratoires pour lesquelles nous n’avons pas de significativité statistique formellement démontrée. Comme je vous l’ai dit, l’AMM a été restreinte à ces seules patientes. C’est pour cela que nous avons 806 patientes au total dans l’étude et seulement 387 qui ont le statut HRD+.

Comme je vous l’ai dit, les données fournies pour cette demande reposent sur l’étude PAOLA-1 qui était une étude de phase 3 de supériorité, randomisée en double aveugle en deux groupes parallèles, qui a comparé l’association olaparib + bévacizumab versus placebo + bévacizumab. Le critère de jugement principal était la survie sans progression, et deux critères secondaires hiérarchisés étaient la survie sans progression 2 et la survie globale. Tout le reste des critères était exploratoire. Les résultats présentés sont ceux d’une analyse intermédiaire prévue au protocole. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR III et ne demande pas d’ISP. Les experts pour ce dossier sont Julien et Patrick. Il y aura également une contribution de patients. Je laisse donc la parole à nos experts.

Julien Péron, membre de la CT.- Nous nous situons, comme notre chef de projet l'a très bien rappelé, dans le cancer de l'ovaire et plus spécifiquement le cancer épithélial avancé, ce qui correspond aux stades FIGO III et IV, et les histologies de haut grade, tout cela représentant la forme et la présentation la plus fréquente du cancer ovarien. Le contexte est particulier puisqu'il s'agit du quatrième traitement de maintenance disposant maintenant d'une AMM après un traitement de première ligne de cancer de l'ovaire. Il vient après le bévacicumab seul, qui avait été évalué fin 2016. Pour rappel, il avait eu un SMR important et une ASMR IV. Il y a eu ensuite l'olaparib sans bévacicumab, donc l'olaparib seul, uniquement chez les patientes avec une mutation de BRCA, avec un SMR important et une ASMR IV également. Plus récemment, il y a eu le niraparib seul, sans bévacicumab, qui a également eu un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie.

Le niraparib, quant à lui, dispose d'une AMM quel que soit le statut HRD et quel que soit le statut mutationnel pour BRCA, même s'il y avait également une meilleure efficacité du niraparib dans le sous-groupe HRD+ et évidemment dans le sous-groupe BRCA+, dans l'étude PRIMA qui avait servi de support à l'AMM du niraparib.

Concernant le contexte de la maladie, le cancer de l'ovaire est une maladie fréquente. C'est la troisième cause de mortalité par cancer chez la femme en France. L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans. Je vous l'ai déjà dit rapidement, l'histologie épithéliale de haut grade est la forme histologique de loin la plus fréquente du cancer de l'ovaire et le plus souvent le diagnostic est réalisé à un stade avancé, avec une extension au péritoine ou aux rétropéritonéaux, ce qui définit le stade 3, ou alors à distance de l'abdomen, ce qui définit le stade 4.

En première ligne, la prise en charge thérapeutique associe, lorsqu'elle est possible, une chirurgie de cytoréduction complète. Lorsque c'est possible elle est réalisée en premier, en début de traitement, et lorsque c'est impossible elle est réalisée de façon intervallaire après avoir obtenu une réponse par chimiothérapie.

Cette chirurgie, lorsqu'elle est faisable, s'associe à une chimiothérapie à base de carboplatine et le plus souvent de paclitaxel. Ensuite se pose la question du traitement de maintenance, avec le bévacicumab qui est une indication d'abord associée à la chimiothérapie puis en maintenant. Le bévacicumab, dans son évaluation, était basé principalement sur deux études. Il avait été autorisé sur un bénéfice démontré uniquement en survie sans progression et en taux de réponse tumorale lorsque la tumeur était non opérée, encore en place. Disons qu'il y avait des données de faible niveau de preuve dans la sous-population à haut risque de récurrence, en gros les stades IV et les chirurgies incomplètes, qui suggéraient dans l'une des deux études un bénéfice en survie globale. C'est une analyse au mieux à considérer comme exploratoire.

L'olaparib, qui nous intéresse ici, comme le niraparib, est un inhibiteur sélectif des Poly(ADP-ribose) polymérase, donc des PARP 1,2, 3, qui agit sur le système de réparation de l'ADN. Faisons un peu de physiopathologie, les PARP sont impliqués dans la réparation des cassures d'ADN simple brin. Ce mécanisme d'action explique l'efficacité observée plus importante lorsque les cellules tumorales ont déjà une déficience dans un autre mécanisme de réparation de l'ADN comme la recombinaison homologue, ce qui s'observe en présence d'une mutation BRCA.

Le déficit de la recombinaison homologue est quelque chose de relativement complexe, avec beaucoup de recherches biologiques fondamentales et translationnelles réalisées ces dernières années et encore en cours sur la question. Ce qui est certain c'est que les patientes qui ont une mutation de BRCA 1 et 2 ont un déficit de la recombinaison homologue, mais il est également certain qu'il y a des patientes qui n'ont pas cette mutation de BRCA et qui ont également un déficit de la recombinaison homologue, et qui du coup sont également plus susceptibles de bénéficier des traitements inhibiteurs de PARP.

Différents tests sont en cours d'élaboration, mais dans les trois études qui ont évalué des inhibiteurs de PARP en première ligne, c'est le même test de HRD qui a été choisi. C'est le test myChoice de Myriad, qui regarde deux choses. Il regarde les gènes connus associés à la recombinaison homologue et il regarde des séquelles génomiques de la présence d'un déficit de la recombinaison homologue. C'est une sorte de test fonctionnel qui évalue l'instabilité génomique.

Comme le chef de projet l'a dit, le périmètre de notre évaluation est restreint au sous-groupe HRD du fait de l'absence de bénéfice même numérique en PFS retrouvée dans l'essai PAOLA-1 dans le sous-groupe avec des tumeurs HRD négatives. Pour revenir au contexte de la maladie, là je vous ai parlé de la première ligne de traitement. En cas de rechute, ce qui arrive chez la grande majorité des patientes, la prise en charge repose parfois sur une nouvelle chirurgie dans les situations les plus favorables, et je ne vais pas rentrer dans le détail, et sur la reprise d'une chimiothérapie.

Les inhibiteurs de PARP, en pratique trois inhibiteurs de PARP, sont déjà disponibles chez les patients qui ont des rechutes dites platine sensibles, c'est-à-dire qui ont rechuté plus de 6 mois après la dernière injection de carboplatine en première ligne. En pratique, les inhibiteurs de PARP sont déjà disponibles, mais dans une sous-population de patientes qui sont les patientes en rechute platine sensible, puisque la sensibilité aux platines a été associée également à une meilleure efficacité des inhibiteurs de PARP et c'est lorsque l'on a un déficit de la recombinaison homologue que l'on a le plus souvent des maladies platine sensibles.

Comme l'évaluation va se baser principalement sur la survie sans progression et la survie sans progression 2, la question qui va se poser est celle des performances de ce critère de jugement pour prédire un critère de jugement plus dur comme la survie globale. Une méta-analyse sur données individuelles a été publiée tout récemment par le groupe GINECO français, plus spécifiquement par Xavier Paoletti. Cette méta-analyse a montré qu'il y avait une bonne corrélation entre les deux critères de jugement au niveau individuel, mais pas au niveau essai, avec un R2 à 0,24, avec une grande limite de la méta-analyse. Jusqu'à récemment, il y avait peu de traitements efficaces qui ont fait mieux que le carboplatine-Paclitaxel dans le cancer de l'ovaire. Du coup, l'hétérogénéité des effets dans les essais inclus dans la méta-analyse est très faible, ce qui gêne évidemment pour estimer la corrélation entre un effet sur la survie sans progression et un effet sur la survie globale. Ceci a évidemment été reconnu par l'auteur principal.

L'évaluation actuelle se base principalement sur l'essai PAOLA-1. C'est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, contre placebo, avec une randomisation en 2 pour 1, bévacicumab-olaparib versus bévacicumab plus placebo, stratifiée sur le statut mutationnel BRCA, et non pas HRD, et le type de réponse à la chimiothérapie.

Olaparib était administré oralement pour 2 ans. Pour petit rappel, le niraparib c'est 3 ans dans l'indication déjà validée. Le bévacicumab était administré de façon intraveineuse, de façon classique, pendant 15 mois. Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur. C'est une critique qui a été palliée parce qu'il y a également une revue par un comité de revue indépendant de la survie sans progression qui a été mise en place, avec des évaluations concordantes. Des analyses exploratoires en sous-groupes étaient ajoutées secondairement mais spécifiées au protocole, intégrant l'analyse en sous-groupe selon HRD.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont la survie sans progression 2 et la survie globale, et la qualité de vie était un critère de jugement non hiérarchisé. L'étude a inclus 806 patientes dont 327 patientes françaises. C'est bien pour la transposabilité à la population française et c'est une question importante parce qu'il y a une vraie hétérogénéité de la prise en charge des patientes, notamment chirurgicale, dans le monde. C'est bien que les patientes françaises soient bien représentées.

Pour les patientes incluses, nous allons nous intéresser au statut mutationnel des patientes. Il y en avait entre 25 % et 30 % qui étaient porteuses d'une mutation BRCA au moins au niveau tumoral, et un peu moins de 50 %, incluant du coup les BRCA mutés, qui étaient HRD, donc déficientes pour la recombinaison homologue.

Pour le type de chirurgie qui avait été réalisé, quasiment toutes avaient eu une chirurgie de cytoréduction, de 92 % à 93 %, et sans résidu macroscopique dans 65 % des cas. C'est un chiffre élevé mais cela correspond à la pratique française. La cytoréduction était réalisée de façon primaire, donc avant la chimiothérapie dans 50 % des cas. Cela correspond également bien aux pratiques en France.

L'analyse principale de la survie sans progression correspond à l'analyse finale du protocole, réalisée après une médiane de suivi de 23 mois. La durée médiane de survie sans progression était de 22 mois dans le bras avec olaparib et bévacicumab, contre 16,6 mois dans le bras bévacicumab plus placebo. C'est donc un bénéfice de 4,5 mois, avec un hazard ratio à 0,59, ce qui est statistiquement significatif. Là, je parle de la population globale de l'étude. Je ne m'intéresse pas qu'aux HRD.

L'analyse de la survie sans progression 2, qui inclut donc la ligne d'après, est particulièrement intéressante notamment dans le contexte de la disponibilité chez certaines patientes des inhibiteurs de PARP en deuxième ligne. Nous retrouvons une médiane de survie sans progression de 37 versus 33 mois, soit une différence de 3,9 mois avec un hazard ratio à 0,78 et une p value à 0,0125.

Nous avons enfin l'analyse intermédiaire de la survie globale, qui était un autre critère de jugement hiérarchisé. La durée médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le bras olaparib-bévacicumab. Elle était de 46 mois, mais les courbes de survie globale sont vraiment très proches l'une de l'autre dans la population globale. Si nous nous intéressons au sous-groupe des patientes HRD, qui correspond donc à la population de l'AMM, les résultats sont beaucoup plus intéressants en termes d'ampleur de l'effet, forcément. La médiane de survie sans progression passe cette fois-ci de 18 mois dans le groupe bévacicumab seul à 37 mois dans le bras avec olaparib, ce qui fait une différence de 19,5 mois, avec un hazard ratio à 0,33,

ce qui du coup est majeur. La durée médiane de survie sans progression 2 passe de 35 à 50 mois, donc 15 mois de plus, ce qui correspond à un hazard ratio à 0,56 en faveur du bras olaparib.

La survie globale est vraiment une analyse exploratoire, du fait que c'est un sous-groupe exploratoire et du fait que cela reste une analyse intermédiaire, mais nous sommes assez rassurés de voir que les courbes de survie globale se séparent un peu en faveur du bras avec olaparib, avec un hazard ratio à 0,70 des médianes non atteintes dans les 2 groupes, et en tout cas une différence qui n'est absolument pas statistiquement significative.

La qualité de vie a été évaluée par les questionnaires classiques pour la pathologie, le QLQ-C30 et le QLQ-OV28. C'est une analyse exploratoire et elle ne retrouve pas vraiment de différence entre les deux bras de traitement. Disons que ce qui aurait pu nous inquiéter, c'est si nous avions vu une tendance à un effet défavorable sur la qualité de vie du traitement de maintenance, puisqu'il est légitime d'imaginer qu'un traitement de maintenance par olaparib ait un impact sur la qualité de vie des patientes, mais en tout cas ce n'était pas observé sur les données à disposition.

Au niveau de la tolérance, il y a eu des événements indésirables. La proportion d'événements indésirables de grade supérieur à 3 passait de 51 % à 58 %, avec 42 % de réductions de dose. L'olaparib est un traitement connu et manié par les oncogynécologues, et les 42 % de réductions de dose ne sont pas vraiment surprenants. Il y a 54 % d'interruptions de dose et 21 % d'arrêts de traitement versus 6 % dans le bras bévacicumab seul. Les effets indésirables que l'on peut considérer comme reliés à l'olaparib, pour ceux qui sont fréquents, étaient les nausées, décrites chez 50 % des patientes au moins à un moment de la maladie, de la fatigue dans 47 % des cas et de l'anémie dans 38 % des cas. Il y a également de la dysglossie. Ce sont vraiment les effets secondaires connus de ce médicament. Il y a un effet secondaire de vigilance tout à fait particulière, qui est le risque d'apparition de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës myéloïdes, qui ont été retrouvés rarement dans cette étude et de façon même presque étonnamment rare et plus rare que ce que l'on observe à des stades plus avancés de la maladie, ce qui laisse penser que la préexposition à de fortes doses de chimiothérapie augmenterait le risque de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës sous inhibiteur de PARP, puisque cette fois-ci nous n'avons que 4 patientes dans le bras olaparib et également 4 patientes dans le bras bévacicumab, qui avaient eu ce type d'événement indésirable.

Des recommandations récentes de Saint-Paul de Vence, qui sont des recommandations françaises, ont reconnu une place très importante à cette association d'olaparib et de bévacicumab, avec un algorithme décisionnel que je vous avais inclus dans mon rapport qui dépendait de la notion d'éligibilité au bévacicumab, ce qui est néanmoins relativement mal défini. On peut avoir une définition très large de l'éligibilité au bévacicumab, qui est celle de l'AMM, ou une définition beaucoup plus restreinte, qui sont les patientes de plus haut risque, à savoir les patientes non opérées ou mal opérées.

En résumé, comme point fort de ce dossier, je retiens :

- une étude randomisée ;

- une méthodologie robuste en tout cas à la base, avant que l'on aille dans les sous-groupes ;
- une démonstration d'un bénéfice vraiment majeur, en termes de survie sans progression, dans la population de l'AMM ;
- une séquence hiérarchique qui permet d'évaluer la survie sans progression 2 et dans le futur la survie globale ;
- une absence de détérioration apparente de la qualité de vie des patients ;
- une population transposable à la population française ;
- une tolérance acceptable malgré un suivi pour l'instant un peu insuffisant pour évaluer le risque réel d'apparition de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës, mais avec des données préliminaires plutôt rassurantes.

Les points faibles sont :

- l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale ;
- la population de l'AMM qui correspond à un sous-groupe de l'étude qui reste exploratoire, mais nous avons eu plusieurs fois ce type de situation ;
- une situation très particulière qui est que l'AMM est basée sur un test HRD qui est bien standardisé, en tout cas si l'on utilise le test commercial de l'industriel Myriad, mais qui n'est pas réalisable dans l'ensemble des laboratoires de biologie moléculaire de France.

Beaucoup d'efforts sont réalisés actuellement pour identifier un test HRD académique qui soit un bon surrogate du test Myriad, mais celui-ci n'est pour l'instant pas là. Pour l'instant, dans le cadre de l'accès précoce à ce traitement, l'industriel ASTRAZENECA, qui commercialise l'olaparib, a financé le test Myriad chez les patientes, et ce financement est sécurisé jusqu'à fin 2021, mais il y a donc une incertitude sur la façon dont on réalisera le test HRD dans le futur si jamais ce financement du test Myriad s'arrête, et il serait assez logique qu'il s'arrête.

Je ne sais pas si la problématique du test est de notre ressort, mais au final, au vu des évaluations récentes, notamment du niraparib, je suis favorable à un SMR important et une ASMR IV sans ISP. Il me paraît logique de considérer qu'il n'y a pas d'éléments comparatifs permettant de positionner cette association par rapport au niraparib seul, que ce soit dans la population globale ou dans une sous-population spécifique de patientes à mutation BRCA ou non, vu que nous n'avons pas de données comparatives entre niraparib seul et olaparib + bévécizumab.

Pierre Cochat, le Président. - Patrick ?

Patrick Dufour, membre de la CT. - Je vais juste compléter parce que Julien a fait un rapport très complet. Je fais juste une remarque sur la population. Auparavant, dans l'étude que nous avons étudiée chez des patientes qui n'avaient pas de bévécizumab, on ne prenait que les

BRCA 1 et 2 mutés. Là, le fait de prendre les HRD positifs au sens large double la population potentielle.

Le deuxième élément qu'il faut avoir en tête porte sur les critères d'exclusion. Dans cette étude, ont été exclues les tumeurs mucineuses, ce qui est assez classique, mais également toutes les pathologies cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC, AIT, et toute pathologie vasculaire nécessitant un traitement chez les patients. Tout le problème vasculaire a été éliminé chez ces patients, puisque nous savons que nous avons parfois quelques problèmes avec le bévacizumab.

Ensuite, cela a été très bien dit par Julien, sur les résultats nous ne pouvons que regretter que l'AMM soit finalement donnée dans un critère qui n'était pas identifié au départ, puisque c'est un critère a posteriori. Le seul qui a été fait a priori était le statut BRCA 1 et 2. L'étude, dans sa globalité de la population totale, ne tient même pas compte de cela. Toujours est-il que l'AMM est là-dedans, donc il faut bien que nous en tenions compte. Effectivement, chez la population HRD+, je suis tout à fait d'accord sur le fait que nous avons un gain très significatif en survie sans progression 1 et en survie sans progression 2. Par contre, quand on regarde la population HRD- il n'y a absolument pas de gain et on comprend tout à fait que l'on ait retiré cette population de l'indication.

Notre chef de projet m'a donné ce renseignement, mais j'ai ajouté cela hier dans la dernière version. J'ai essayé de savoir ce qu'il se passait pour les HRD+ qui n'avaient pas de mutation BRCA 1 ou 2. La question est de savoir si les résultats ne sont pas tous portés par les mutations BRCA1/2. En fait, je pense qu'il a trouvé cela dans le CSR, dans ce sous-groupe il y a un gain également pour la survie sans progression 1 et la survie sans progression 2, avec un hazard ratio qui dans le premier cas est de 0,49, donc qui est bien, et qui pour la survie sans progression 2 est de 0,61, donc relativement assez proche. Le fait que l'on prenne la population au sens large tient donc la route, en dehors des réserves méthodologiques sur le fait que ce soit un critère a posteriori.

L'élément important est qu'il y a également une étude de qualité de vie. Je crois que nous n'en avons pas souvent. C'est dommage qu'elle soit dans les critères exploratoires, mais les utilisées sont des échelles validées, internationales. Il y a un taux de remplissage de plus de 80 %. Ce n'est pas toujours le cas. C'est une étude en double aveugle et cela montre effectivement qu'il n'y a pas d'effet délétère. Je crois que c'est un élément à souligner.

L'autre élément est la tolérance. Julien en a parlé, il y a plus d'effets secondaires avec l'association et également plus d'arrêts de traitement. Nous pouvions nous y attendre.

Pour en revenir aux points forts, c'est une étude dont le design est tout à fait correct. Le bras comparateur, qui est le bévacizumab, dans cette situation est le bras standard. La chimiothérapie initiale qui a été faite est également le standard. Il s'agit d'une étude en double aveugle. Les doses de LYNPARZA et de chimiothérapie sont également tout à fait adaptées, et nous avons un bénéfice en survie sans progression cliniquement pertinent. En termes de tolérance nous retrouvons des choses que nous connaissons donc il n'y a pas de signe nouveau.

J'avais des réserves. Je ne reviens pas là-dessus puisque Julien en a parlé. C'est d'abord sur la

disponibilité du test HRD. Pour l'instant cela ne pose pas trop de problèmes, mais cela va-t-il en poser d'autres à terme ? Le deuxième élément que je répète est que le critère HRD est un critère qui a été fait a posteriori et qui n'a pas fait l'objet de stratifications, et que l'on a exclu également les patients avec antécédent cardiovasculaire. Je pense qu'il faudra peut-être le préciser dans la stratégie. Nous ne trouvons pas de gain en survie globale, mais 20 % des patients ont quand même eu un cross-over avec un autre inhibiteur de PARP.

Je me pose la question sur le fait que nous n'ayons pas de bras LYNPARZA seul. Pourquoi est-ce que je dis cela ? Par rapport à l'étude que nous avons vue auparavant, ce n'était pas la même population puisque nous n'avions pas eu de bévacicumab dans la chimiothérapie d'induction, mais nous avons finalement des résultats assez voisins et une toxicité moindre. Je me pose donc une question, mais comme d'habitude il faut prendre les résultats tels qu'ils sont. Finalement, LYNPARZA seul ne ferait-il pas un peu la même chose que LYNPARZA + bévacicumab dans cette circonstance-là, et avec moins de toxicité ?

Globalement, je suis sur la même ligne que Julien, c'est-à-dire que nous avons un gain pertinent dans cette population HRD+, à la fois en SSP1 et en SSP2. Pour la survie globale, il n'y a pas de bénéfice. Cela risque d'être difficile d'en obtenir un, en voir la façon dont se comportent les courbes, mais peut-être qu'à distance cela va venir. Il y a une toxicité significative, mais qui est acceptable et que l'on a l'habitude de gérer. J'ai donc le même avis que Julien, à savoir un SMR important et une ASMR IV, sans ISP. J'attirerais l'attention sur une prudence chez les patients aux antécédents cardiovasculaires au sens large.

Pierre Cochat, le Président. - Merci à tous les deux pour votre super analyse. Nous avons plein de questions, nous commençons avec Étienne.

Étienne Lengliné, membre de la CT. - Oui merci. Je fais un peu la même remarque que celle que j'avais faite au cours des autres dossiers d'inhibiteurs de PARP, sur les effets secondaires hématologiques. Je suis toujours un peu inquiet de voir que dans les effets secondaires, ils rapportent jusqu'à 40 % qui ont des anémies, dont nous ne savons pas comment elles ont été explorées et notamment s'il y a eu un myélogramme, une recherche d'hématopoïèse clonale.

En tout cas, il commence à y avoir pas mal de données, et notamment une récente méta-analyse qui a repris tous les essais randomisés qui avaient inclus des patients traités par inhibiteurs de PARP versus placebo, qui montrent qu'il y a un risque significatif augmenté de survenue de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës myéloïdes, avec un odd ratio à 2.6. Ce sont des maladies incurables qui sont fréquemment mortelles assez rapidement. Je pense qu'il faut vraiment être vigilant sur ce point et au moins recommander d'avoir une exploration assez large des anémies ou des cytopénies qui peuvent survenir sous ce type de traitement. C'était plus une remarque qu'une question.

Julien Péron, membre de la CT. - Je suis complètement d'accord. Initialement, quand il y a eu toutes ces études, puisqu'il y a eu plusieurs études d'inhibiteurs de PARP en première ligne, j'étais plutôt très suspicieux. Je me disais que prendre le risque d'une leucémie aiguë en lignes avancées du cancer de l'ovaire, qui ont un pronostic spontané plus faible, d'accord, par contre, le prendre en première ligne, où la durée de vie est quand même plutôt bonne, me paraissait être un vrai risque.

Néanmoins, l'observation, et cette observation est vraie dans cette étude mais également dans les autres, montre que nous en voyons beaucoup moins dans ces études de maintenance en première ligne par rapport à ce qui est le cas dans les lignes plus avancées. Cela me fait penser que, comme la différence est surtout qu'elles ont été plus préexposées à de la chimiothérapie en ligne plus avancée, cela doit jouer. Force est de constater que pour ce dossier, numériquement il y a moins de leucémies aiguës et de syndromes myélodysplasiques, ce qui est aberrant, dans le bras expérimental que dans le bras contrôle. Par contre tu as raison, il n'y a pas de myélogramme systématique, et notamment à Gustave Roussy où ils font des myélogrammes de façon beaucoup plus rapide, ils en trouvent plus.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Il y a 40 % d'anémies, dont on ne sait pas. Dans la méta-analyse, ils ont vraiment comparé les effets secondaires rapportés dans les bras Olaparib versus placebo. Ce n'est donc pas uniquement l'effet des traitements antérieurs. C'est à prendre en considération, mais j'avais fait la même remarque sur le fait que c'était probablement moins risqué quand on était dans des lignes très avancées, que dans le fond c'était l'ovaire qui allait gagner.

Julien Péron, membre de la CT.- J'en suis revenu, de cela.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Effectivement, il est vrai que l'on fait assez peu de myélogrammes en oncologie, sauf quand on se retrouve avec des cytopénies trainantes ou des formes jeunes circulantes, ou des choses comme cela, mais on est moins porté sur le myélogramme qu'en hématologie. C'est évident.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- En tout cas, je pense qu'il y a vraiment un point de vigilance. C'est important.

Julien Péron, membre de la CT.- Je suis d'accord pour que nous intégrions cela, surtout que c'est vraiment le sens du vent. C'est-à-dire que l'on est déjà en train de changer un peu nos pratiques de myélogramme, exactement en raison de ce que tu dis.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- C'est un peu compliqué à interpréter à cause de ce tour de passe-passe, ou pas, des HRD positifs. Si on regarde non pas la population ITT mais la population qui a donnée l'AMM, on n'a que 56 % des gens qui sont BRCA mutés et 44 % de HRD+, mais encore une fois avec un test qui n'est pas complètement standardisé. C'est un peu embêtant, d'autant qu'avec l'autre anti-PARP, le niraparib, nous n'avons pas cette sélection par rapport au statut HRD, quel qu'il soit, avec des différentiels d'efficacité qui sont quand même à peu près du même niveau que ce que nous retrouvons ici. Je ne comprends pas très bien pourquoi l'un des produits n'a pas eu de restriction tandis que celui-ci a une restriction aux mutations HRD. C'est ma première question.

Ma seconde question a été évoquée par Patrick. Nous ne savons pas très bien ce qu'il se passerait si nous étions en monothérapie en entretien. Là, on continue le bévacicumab avec les effets secondaires du bévacicumab et l'efficacité. Est-ce qu'on ne gagnerait pas autant sans le bévacicumab ? Je ne sais pas. Ce qui est assez rassurant, c'est que quelles que soient les analyses, dans tous les bras le bévacicumab fait à peu près la même SSP1. C'est entre

16,5 mois et 17,5 mois, ce qui est assez rassurant, mais était-ce bien utile de garder le bévacizumab ? C'est dommage de ne pas avoir eu un bras contrôle sans bévacizumab. Je suis vraiment perplexe sur l'histoire de la restriction de l'AMM aux HRD mutés versus niraparib, d'une part, et d'autre part je suis perplexe par rapport à l'absence de comparaison sans bévacizumab.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Pour les HRD non mutés, il y a le résultat dans mon rapport. J'ai mis le tableau extrait de l'EPAR, ou je ne sais pas où je l'ai trouvé, dans lequel il n'y a pas de gain chez les HRD négatifs. Il paraissait donc assez logique de ne pas les mettre là-dedans. C'est une analyse exploratoire. C'est toujours le même problème.

Après, quant à l'utilité qu'il y aurait eu à un bras contrôle, je ne peux que partager ton avis.

Julien Péron, membre de la CT.- Moi aussi, je suis complètement d'accord sur l'olaparib seul sans bévacizumab. Pour expliquer la différence entre niraparib et olaparib, je ne sais pas si je vais réussir à l'expliquer, mais il y a deux grandes différences. La première est que dans un cas, on a un essai qui est porté par un groupe académique qui est le GINECO et financé par l'industriel, et dans l'autre cas c'est un essai purement industriel pour le niraparib.

Ce qu'il se passe dans les analyses n'est pas très loin. Quand on regarde ce qu'il se passe chez les HRP, donc les non HRD, ce qu'il se passe dans l'étude PRIMA n'est quand même pas très loin du niraparib, mais dans un cas l'interprétation de l'investigateur principal était que cela n'avait pas l'air de marcher dans le sous-groupe HRD, et du coup cela a forcément un poids, alors que dans l'autre cas, le fait de le faire simplement dans toute la population de l'étude est plus pratique.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Comment allez-vous choisir vos traitements d'entretien entre les deux molécules ? Est-ce que ce serait la monothérapie ou la bithérapie ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous n'avons pas la réponse, là. Nous avons une réponse que nous avons vue la fois dernière pour les patients qui n'avaient pas eu de bévacizumab. Nous avons posé la question de savoir ce qu'il se serait passé s'ils avaient eu du bévacizumab avant. Là, nous aurions une réponse, mais nous ne l'avons pas. Personnellement, je pense que la tendance va quand même être sur la monothérapie.

Julien Péron, membre de la CT.- Les recommandations de Saint-Paul, qui ont quand même un impact majeur, et je ne dis pas que je suis d'accord, vont plutôt vers la bithérapie. Elles vont vers un recours large à la bithérapie.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ok.

Patrick Dufour, membre de la CT.- J'ai juste un point sur le côté académique de l'essai. Je pense qu'il faut être assez prudent sur cette interprétation. Il est effectivement porté par un groupe coopérateur, mais qui est financé par ASTRAZENECA, et la quasi-totalité des auteurs ont des conflits d'intérêts avec ASTRAZENECA, donc ce n'est pas un PHRC.

Julien Péron, membre de la CT.- Non, bien sûr, mais cela change un peu. Cela change qui est le statisticien qui interprète.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Les résultats sont revus par ASTRAZENECA. Ils n'ont simplement pas leur mot à dire sur la version finale. C'est tout. C'est acceptable et cela n'a rien de péjoratif d'avoir un conflit d'intérêts ce n'est pas un problème. C'est le fait de mettre « académique » qui me gêne un peu. C'est académique au sens international, paraît-il, mais pour moi un essai académique est piloté par une université ou un CHU. Ce n'est pas la même chose.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est académique avec très forts liens d'intérêt.

Pierre Cochat, le Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est plus un commentaire qu'une question, mais apparemment les résultats définitifs en survie globale sont attendus pour début 2022. Je pense que nous pouvons soit sursoir à statuer avec un statut conditionnel, soit revoir ce dossier avec les résultats définitifs de survie globale, qui paraissent particulièrement intéressants au vu des incertitudes et de ce que tout le monde a mis en évidence.

Julien Péron, membre de la CT.- Je trouve que ce serait un peu injuste par rapport au niraparib.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je partage cet avis.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Tu n'as pas de bénéfice en survie globale. C'est cela ? Le niraparib n'a pas de bénéfice en survie globale ?

Julien Péron, membre de la CT.- C'est tout pareil.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Reporter le dossier alors que nous avons des gains hautement significatifs en survie sans progression 1 et 2 me paraît difficile. Nous ne mettons pas une ASMR III. C'est une ASMR IV.

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, il y a une cohérence de l'évaluation à garder, effectivement. Pour ZEJULA c'était un ASMR important et une ASMR IV, comme préconisé par Julien et Patrick pour ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- Serge ?

Serge Kozan, membre de la CT.- Nous sommes habitués, avec le bévacicumab, à avoir des résultats intermédiaires sur la SSP, et après on dit « oh là, c'est grave, c'est le cancer », etc. Julien, tu disais que pour le bévacicumab cela avait été des résultats intermédiaires. Je suppose que c'était il y a quelques années. Ces résultats intermédiaires se sont-ils transformés en résultats définitifs de publication, avec un lien ensuite avec une survie globale ?

Julien Péron, membre de la CT.- Il y a eu deux grosses études pour le bévacicumab. Il y a eu l'essai américain du GOG, qui n'a pas trouvé de bénéfice en termes de survie globale, et l'essai international ICON7, qui a retrouvé une absence de bénéfice statistiquement significative dans la population globale de l'étude. Dans le sous-groupe de patients à plus haut risque, qui étaient les patients non opérés ou opérés avec résidu ou les stades 4, donc avec extension en dehors du ventre, cet essai retrouvait un bénéfice en survie globale mais c'est un groupe un

peu exploratoire. Ce sont des études qui n'étaient certes pas forcément designées pour la survie globale, c'est toujours pareil. Avons-nous les données à long terme de ces études ? La réponse est oui. Y a-t-il un bénéfice convaincant en termes de survie globale ? La réponse est plutôt non.

Pierre Cochat, le Président.- Valérie ?

Valérie Garnier, membre de la CT.- Je voulais avoir un éclairage pour être claire dans ma tête au niveau des comparateurs. Dans les comparateurs pertinents, on a mis le bévacicumab et le niraparib et on a exclu volontairement l'olaparib en monothérapie parce qu'on n'a pas de données d'une utilisation si on a utilisé du bévacicumab en première ligne. Cependant, je n'ai pas l'impression qu'avec le niraparib on ait plus de données post-bévacicumab. Je dis peut-être une bêtise. Dans ce cas, pourquoi exclure l'olaparib et garder le niraparib ? Pourquoi exclure l'olaparib des comparateurs, en quelque sorte ?

Julien Péron, membre de la CT.- Je n'avais pas fait attention à cela, mais il n'y a pas de raison. Les deux sont administrés sans bévacicumab, donc c'est vraiment le même contexte. Il y en a un qui est réservé aux patients avec mutation de BRCA, mais qui correspondent à la moitié de la population cible ici, et l'autre qui est pour tout le monde, donc même au-delà de la population cible du dossier actuel. Par contre, dans les deux cas, c'est le traitement sans bévacicumab, donc c'est effectivement pareil. Il n'y a pas de raison.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Nous sommes obligés de nous prononcer par rapport à l'étude telle qu'elle nous est présentée. C'est pour cela que nous partons sur une bithérapie, mais effectivement il y a un point d'interrogation.

Pierre Cochat, le Président.- François a un dernier commentaire.

François Gueyffier, membre de la CT.- Oui. Je voulais renforcer la question de Hugues, en soulignant que nous avons certes des résultats positifs sur les survies sans progression, mais cela s'arrête là. C'est vrai que nous travaillons sur un sous-groupe défini a priori mais qui n'était pas prévu dans les conclusions, donc sans valeur de démonstration. Nous avons des résultats sur la survie globale qui sont intermédiaires et non significatifs, une toxicité certaine, donc je suis très réservé. Je ne suis pas cancérologue, mais sur un plan purement méthodologique, j'avoue qu'il n'y a pas de démonstration de grand-chose.

Julien Péron, membre de la CT.- L'essai était quand même positif en population globale. Après, nous ne nous intéressons qu'à un sous-groupe parce que l'AMM nous limite à un sous-groupe.

François Gueyffier, membre de la CT.- Sur les SSP et sur la toxicité oui, mais pas sur la survie globale.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, mais c'est pour contrer un peu l'argument du sous-groupe. Ce n'est pas un sous-groupe qui permet de rattraper une étude négative. C'est un sous-groupe qui, au sein d'une étude positive, est défini. C'est quand même un peu plus solide.

François Gueyffier, membre de la CT.- Elle est positive sur des critères intermédiaires.

Julien Péron, membre de la CT.- Je suis d'accord.

François Gueyffier, membre de la CT.- Dont vous pensez qu'ils sont pertinents cliniquement, mais c'est un vieux débat.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Le problème est d'être cohérents avec ce que nous avons décidé auparavant dans d'autres situations.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je suis d'accord.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Cela dit, cette réserve existe. En plus, comme il y a des cross-overs, cela va être compliqué. Il y a de nouveaux traitements qui apparaissent. C'est compliqué.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une contribution de patients et un commentaire de Mathilde.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est une contribution d'une association relativement récente qui s'appelle IMAGYN (Initiative des Malades atteintes de cancers gynécologiques). Elle est agréée depuis 2019. C'est une association de maladies gynécologiques.

Ils ont contacté 68 personnes et en fin de compte ils ont eu 3 réponses de gens qui ont pris l'olaparib dans cette indication et dans cette stratégie. Leur contribution est le verbatim des patients. Sur le fardeau, il y a la fatigue et l'angoisse. Il y a énormément d'angoisse liée à la récurrence, on peut bien le comprendre.

Pour revenir à l'essentiel de ce que l'on peut en tirer, une patiente dit que l'olaparib est le mieux adapté malgré les effets secondaires. Une deuxième a apparemment arrêté l'olaparib à cause des effets secondaires. Elle est évidemment inquiète devant la récurrence. Une troisième signale des neuropathies des pieds très douloureuses.

L'association revient sur l'expérience du médicament, avec des douleurs à l'estomac et au ventre, une fatigue, des pertes de mémoire, une mauvaise qualité de cheveux, une prise de poids. Il y a une interrogation sur les doses minimales, sur la durée, sur la reprise. Il y a la peur de la leucémie, donc quelqu'un a été bien informé. Il y a des interrogations sur la concentration sanguine, je l'ai déjà dit, pour éventuellement avoir moins d'effets secondaires. C'est tout ce que je peux dire à partir de cette préoccupation.

À titre personnel, j'ai juste un commentaire sur la remarque de Françoise et sur ce qui a été dit. J'ai l'impression que le HRD est en réalité systématisé, puisqu'il est proposé sous une forme commerciale par une société qui s'appelle Myriad. J'ai compris aussi que, comme c'est souvent le cas en France, on conteste un peu l'arrivée des tests compagnons commerciaux de ce type. Je voudrais juste remarquer que dans l'indication, il faudrait assujettir la prescription de l'association à un test HRD positif et éventuellement bien comprendre que c'est uniquement dans ce cadre-là que l'on pourrait éventuellement valoriser cette association.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est le libellé de l'AMM.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui. Est-ce que les tests HRD sont faits en France ?

Françoise pose la question de la prise en charge du test HRD Myriad.

Julien Péron, membre de la CT.- Pour l'instant, c'est un mécanisme très curieux où c'est l'industriel qui soutient olaparib qui paie ce test pour la période de mise à disposition précoce du médicament, donc pour l'ATU. Actuellement, un intense travail est en cours pour essayer de développer des tests aussi bons. D'ailleurs c'est presque un des éléments dommageables puisque le but est de faire aussi bien que Myriad et pas mieux, donc d'essayer de se rapprocher le plus possible de ce que fait Myriad à partir des échantillons disponibles issus de PAOLA, pour essayer de faire un test qui soit réalisable partout dans tous les laboratoires de biologie moléculaire de France.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, mais si nous valorisons ce produit et si on le prescrit demain, il doit être lié à son test compagnon, sinon nous n'aurons aucune idée de la pertinence dans l'indication. Autrement dit, dans l'AMM il devrait y avoir le test compagnon.

Julien Péron, membre de la CT.- Oui, mais c'est le cas. C'est un test HRD. Je pense que la question que tu poses porte sur le fait de savoir s'il faut spécifier « le test HRD de Myriad » ou n'importe quel test HRD.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est n'importe quel test HRD à condition qu'il ait fait la démonstration qu'il n'est pas inférieur.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est cela. Nous sommes d'accord.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- En attendant la démonstration, la prescription est assujettie à la réalisation d'un test Myriad HRD.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est cela.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais revenir sur la question des comparateurs pertinents, et la question de savoir pourquoi l'on n'avait pas mis l'olaparib dedans. En fait, c'est par rapport à votre précédente évaluation de l'olaparib, dans laquelle vous aviez mis dans la stratégie thérapeutique que les patientes traitées par bévacicumab en association à la chimiothérapie n'avaient pas été incluses dans l'étude qui étudiait olaparib en entretien, et qu'il n'existait pas de données d'efficacité et de tolérance d'une monothérapie par olaparib en traitement d'entretien chez ces patients qui avaient eu du bévacicumab. C'est pour cela que je ne l'avais pas mis en comparateur cliniquement pertinent, puisqu'il n'y avait pas de données et que du coup, ce serait un bras expérimental pour cette étude, mais peut-être pensez-vous que cela doit y être.

Julien Péron, membre de la CT.- Le même commentaire pourrait être fait pour le niraparib.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour le niraparib, il y avait effectivement seulement 6 patientes qui avaient bénéficié de bévacicumab. Comme en plus le niraparib est concomitant, c'est sûr que nous n'aurions pas eu de comparaison, mais nous pouvons en effet faire la même chose.

Valérie Garnier, membre de la CT.- Pour revenir à ma question, il n'y avait que 6 patientes pour le niraparib mais en plus, si je ne me trompe pas, l'ATU du niraparib avait exclu la

possibilité d'avoir eu du bévacicumab en première ligne. Du coup, ce sont des patientes qui avaient été exclues. C'est pour cela que je ne comprenais pas pourquoi il y avait cette différence de traitement entre les deux molécules.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Après, nous risquons d'être un peu en contradiction avec ce que nous avons décidé pour la comparaison olaparib versus placebo en mettant une réserve sur le fait que les malades n'avaient pas eu du bévacicumab. Si maintenant nous le mettons en comparateur d'un traitement qui a eu du bévacicumab, ce n'est pas cohérent. Je pense que l'olaparib doit être dans un bras expérimental dans cette situation. Il ne l'a pas eu, c'est ainsi, mais dire que c'est un comparateur revient à contredire ce que nous avons dit la fois dernière. Nous avons dit que nous ne pouvions pas nous positionner sur l'olaparib chez des gens qui avaient reçu du bévacicumab, donc nous ne pouvons pas le mettre là.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- D'accord, donc je vais ajouter un commentaire sur le niraparib pour dire que c'est la même chose.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Néanmoins, pour le ZEJULA c'est l'AMM, mais l'AMM n'était pas restrictive. C'était une chimiothérapie. Ils ne disaient pas qu'il ne fallait pas ne pas avoir reçu le bévacicumab. Je suis en train de reprendre l'avis. Il faut vérifier cela, je ne suis pas sûre que ce soit le même traitement.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour l'olaparib, c'était pareil. L'AMM n'est pas limitée aux patientes qui ont eu du bévacicumab ou qui n'en ont pas eu.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est la recommandation que nous avons faite dans la place dans la stratégie ? Non, même pas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Dans l'étude princeps pour l'olaparib, les patientes qui recevaient du bévacicumab étaient exclues.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais dans la place dans la stratégie que nous avons définie, nous n'avons pas mis qu'il ne fallait pas mettre ces traitements de maintenance si les traitements de première ligne...

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non. Il n'y a pas de données.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il n'y a pas de données, mais nous ne l'avons pas souligné dans les avis initiaux, donc c'est quand même compliqué de ne pas les retenir comme des comparateurs cliniquement pertinents aujourd'hui.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, mais dans la place dans la stratégie, nous avons précisé « la commission rappelle que les patients traités par bévacicumab en association à la chimiothérapie n'ont pas été inclus dans l'étude. Par conséquent, il n'y a pas de données d'efficacité et de tolérance d'une monothérapie par olaparib en traitement d'entretien chez ces patientes ».

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, mais ça c'est pour l'olaparib, Patrick. Pour le ZEJULA, ce n'est pas précisé. Il faut que nous voyions comment le traiter. Je suis d'accord pour l'olaparib, mais pour le ZEJULA c'est plus discutable.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il n'y a pas de données, mais cela ne veut pas dire qu'il y a des données contre.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Non, il n'y a pas de données du tout.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pouvons le mettre en pied de page. C'est-à-dire que nous pouvons dire que la place dans la stratégie de l'avis de la CT ne l'exclut pas, et que néanmoins nous rappelons qu'il n'avait pas de données dans l'étude pivot et qu'à ce titre, il ne peut pas être retenu comme un CCP. C'est peut-être comme cela que nous pouvons le libeller. Nous allons voir. Nous allons vous proposer quelque chose. C'est à nos experts de nous dire s'il peut ou non être retenu comme un comparateur cliniquement pertinent. A priori, je comprends que cela devrait en être un.

Patrick Dufour, membre de la CT.- S'il n'y avait pas de réserve pour le bévacyumab pour le ZEJULA, cela pourrait en être un.

Il y a ma question de savoir si nous mettons une petite note d'attention sur le fait que ces patients n'avaient pas de risque vasculaire. Par ailleurs mettons nous que nous pouvons regretter qu'il n'y ait pas eu un bras olaparib seul ou est-ce que nous n'en parlons pas ? Je suis un peu comme Bernard et certains autres. J'aurais bien aimé qu'il y ait ce bras. Cette réponse m'intéresserait.

Julien Péron, membre de la CT.- Si cela peut te rassurer, cette réponse est en cours d'étude.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup il faut que nous l'écrivions, si c'est intéressant de l'avoir.

Julien Péron, membre de la CT.- C'est l'étude NIRVANA, qui va débiter très prochainement.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Que compare-t-elle ? Je ne la connais pas.

Julien Péron, membre de la CT.- Ce n'est pas olaparib, mais elle compare niraparib-bévacyumab versus niraparib seul chez une population plus petite. Ce sont les patientes opérées en premier et en cytoréduction complète, ce qui correspond à la majorité des patientes dans les gros centres français.

Pierre Cochat, le Président.- Nous n'avons pas discuté de la population cible. De quel ordre serait-elle à peu près pour LYNPARZA ?

Julien Péron, membre de la CT.- C'est important, en tout cas.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Elle est de 1 200.

Pierre Cochat, le Président.- Ce dossier est riche. Le Bureau n'est pas allé aussi loin dans toutes les analyses, j'en conviens. Je ne suis pas sûr d'ailleurs que cela change ce que nous allons vous proposer. Nous proposons, comme le proposaient Julien et Patrick, un SMR important et une ASMR IV. Simplement, Patrick, tu m'as un peu perturbé avec ta dernière phrase en disant qu'à titre personnel tu te demandais si cela ne valait pas le coup de le tenter en monothérapie.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Après il y a les problèmes d'AMM. Je reconnais que je ne suis pas toujours les AMM, mais quand je regarde les résultats du LYNPARZA seul dans l'étude précédente et de l'association, je me dis que franchement, c'est faire prendre un risque en plus. Nous n'avons pas la preuve de cela, donc je comprends la position de Saint-Paul de Vence. Il y a une étude qui montre une démonstration, donc nous suivons, mais nous pouvons quand même nous poser des questions.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Est-ce une ASMR IV versus bévacizumab ou en stratégie ?

Pierre Cochat, le Président.- L'idée était de faire une ASMR IV de LYNPARZA + bévacizumab versus bévacizumab seul. Cela te convient quand même, Patrick ?

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, cela me va.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que nous proposons. Si vous êtes d'accord nous pouvons partir sur cette base et vous nous donnez vos choix.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Monsieur Bonnet ne peut pas voter.

Nous avons 21 voix pour l'absence d'ISP et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour un SMR important et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour une ASMR de niveau IV et 1 abstention.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc une ASMR IV versus le bévacizumab.

Pierre Cochat, le Président.- Je ne m'attendais pas à une telle homogénéité de vote. C'est très bien.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Demandons-nous une réévaluation ou pas ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est une bonne question.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous ne l'avons pas fait pour les autres. Celui-ci n'a pas plus d'incertitudes que les autres.

Pierre Cochat, le Président.- Non. Nous ne l'avons fait pour aucun autre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Par contre, j'ai deux autres questions. Êtes-vous d'accord pour que nous mettions une recommandation sur le fait que vous alertez sur l'importance d'évaluer le test, pour qu'il puisse y avoir une continuité de prise en charge en fin d'année ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est majeur. C'est très important.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Notre chef de projet proposait une adoption sur table, si cela vous convient.

Pierre Cochat, le Président.- Au vu du vote, je pense que nous pouvons y aller, oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous avons un point sur le comparateur, du coup nous vous

proposons de le faire relire à Julien et Patrick avant de considérer qu'il est adopté, notamment pour l'olaparib et ZEJULA, que nous retiendrons vraisemblablement comme des comparateurs cliniquement pertinents, mais il faut que nous l'argumentions comme il faut.

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